FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE 1895-96 N° 67

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES PROPRIÉTÉS COAGULANTES

ET SUR LES PROPRIÉTÉS TOXIQUES

DE QUELQUES URINES PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

(Travail du laboratoire de M. Jolyet).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MARS 1896

PAR

Raoul-Joseph-Antoine GUILHON

Lauréat de la Faculté de Médecine (1re mention honorable : Concours d'anatomie et de physiologie, 1890)
Lauréat des Hôpitaux (Médaille d'argent : Externat, 1894)
Né à Sempesserre (Gers), le 1er novembre 1869.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. JOLYET,	professeur,	*président.*
DE NABIAS,	professeur,	*juges.*
SIGALAS,	agrégé,	*juges.*
SABRAZÈS,	agrégé,	*juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

BORDEAUX
Imprimerie Y. Cadoret
17 — Rue Montméjan — 17

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE 1895-96 N° 67

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES PROPRIÉTÉS COAGULANTES

ET SUR LES PROPRIÉTÉS TOXIQUES

DE QUELQUES URINES PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

(Travail du laboratoire de M. Jolyet).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MARS 1896

PAR

Raoul-Joseph-Antoine GUILHON

Lauréat de la Faculté de Médecine (1re mention honorable : Concours d'anatomie et de physiologie, 1890)
Lauréat des Hôpitaux (Médaille d'argent : Externat, 1894)
Né à Sempesserre (Gers), le 1er novembre 1869.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.	JOLYET,	professeur,	*président.*
	DE NABIAS,	professeur,	*juges.*
	SIGALAS,	agrégé,	
	SABRAZÈS,	agrégé,	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

BORDEAUX
Imprimerie Y. Cadoret
17 — Rue Montméjan — 17

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS :

MM. MICE..... } Professeurs honoraires.
AZAM.....

Clinique interne.....	MM. PICOT. PITRES.
Clinique externe.....	DEMONS. LANELONGUE.
Pathologie interne.....	DUPUY.
Pathologie et thérapeutique générales.....	VERGELY.
Thérapeutique.....	ARNOZAN.
Médecine opératoire.....	MASSE.
Clinique d'accouchements.....	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique.....	COYNE.
Anatomie.....	BOUCHARD.
Anatomie générale et Histologie.....	VIAULT.
Physiologie.....	JOLYET.
Hygiène.....	LAYET.
Médecine légale.....	MORACHE.
Physique.....	BERGONIÉ.
Chimie.....	BLAREZ.
Histoire naturelle.....	GUILLAUD.
Pharmacie.....	FIGUIER.
Matière médicale.....	DE NABIAS.
Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique ophtalmologique.....	BADAL.
Clinique des maladies chirurgicales des enfants.....	PIÉCHAUD.
Clinique gynécologique.....	BOURSIER.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE

Pathologie interne et Médecine légale.....	MESNARD. CASSAËT. AUCHÉ. SABRAZÈS. LE DANTEC.

SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe.....	VILLAR. BINAUD. BRAQUEHAYE.
Accouchements.....	RIVIÈRE. CHAMBRELENT.

SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie.....	MM. PRINCETEAU. CANNIEU.	Histoire naturelle.	MM. BEILLE.
		Physiologie.....	PACHON.

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Physique.....	MM. SIGALAS.
Chimie et Toxicologie.....	DENIGÈS.
Pharmacie.....	BARTHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clin. interne des enfants	MM. A. MOUSSOUS	Maladies mentales....	MM. RÉGIS.
Clin. des mal. cutan. et syphil...	DUBREUILH.	Pathologie externe ..	DENUCE.
Clin. des mal. des voies urin....	POUSSON.	Accouchements	RIVIÈRE.
Mal. du larynx, des oreilles et du nez.	MOURE.	Chimie.....	DENIGÈS.

Le Secrétaire de la Faculté, LEMAIRE.

« Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les » Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. »

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE NABIAS

Docteur ès-sciences,
Professeur de Matière médicale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Officier de l'Instruction publique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PICOT

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.
Officier de l'Instruction publique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOURG

Chirurgien des Hôpitaux.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR JOLYET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.
Officier de l'Instruction publique.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été entrepris dans le laboratoire de M. le professeur Jolyet, qui a bien voulu, avec sa bienveillance accoutumée, mettre à notre disposition les ressources de son laboratoire et souvent aussi ses conseils, plus précieux encore.

Nous le prions d'agréer l'expression de notre vive reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

M. le professeur de Nabias a aussi droit à tous nos remercîments pour les indications si utiles qu'il a bien voulu nous fournir et aussi pour toute la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner durant le cours de nos études à la Faculté.

Nous prions MM. les professeurs Boursier, André Moussous, Ferré, Demons et Lanelongue de recevoir ici l'expression de nos remercîments les plus sincères pour l'intérêt qu'ils nous ont porté.

Nous n'oublierons pas non plus nos maîtres dans les hôpitaux : M. le professeur Picot, avec qui nous avons fait nos premières armes médicales, a droit à toute notre reconnaissance.

Que M. le docteur Dubourg, dont nous sommes resté deux ans l'externe dans son service de chirurgie, veuille bien recevoir le témoignage de notre profond attachement pour l'éducation chirurgicale que nous lui devons.

Que notre ami le docteur Sellier, chef des travaux de physiologie à la Faculté, reçoive tous nos remercîments pour le précieux concours qu'il nous a fourni.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES PROPRIÉTÉS COAGULANTES

ET SUR LES PROPRIÉTÉS TOXIQUES

DE QUELQUES URINES PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont été publiés sur la toxicité des urines; mais le sujet est loin d'être épuisé. Chaque année voit naître des recherches nouvelles, tant l'étude du liquide sécrété par la voie urinaire est féconde en enseignements sur les manifestations vitales.

L'organisme sécrète d'autres liquides que l'urine : la sueur, la bile, le suc gastrique, la salive, etc. ; mais aucun n'est sécrété avec autant d'abondance que l'urine; aucun ne peut être recueilli aussi facilement.

D'autre part, l'urine est un produit complexe, qui contient les déchets provenant des combustions de l'organisme; son analyse fournira donc d'utiles indications sur la régularité et sur

l'intensité de ces combustions, soit que l'on étudie chez un même sujet les variations que subit d'une époque à l'autre la composition de l'urine, soit que l'on compare les urines de sujets dans des états pathologiques différents.

La quantité de ces déchets indique si leur élimination est rapide, leur nature indique si les transformations ultimes qu'ils doivent subir pour être rendus aussi inoffensifs que possible pour l'économie, s'accomplissent régulièrement.

Dans l'industrie, le rendement de l'usine s'apprécie de même à la quantité et à la qualité des résidus. Le médecin, le physiologiste aussi bien que l'industriel attachent une grande importance à la détermination exacte de la valeur de ces déchets, de ces résidus.

L'étude des variations chimiques des urines étant la plus avancée, nous pensions qu'il serait intéressant d'étudier les variations des propriétés biologiques de ces urines. Sur ces entrefaites parurent les deux notes de Charles Richet (1), à la Société de biologie, sur les effets toxiques des injections intra-veineuses faites avec la pulpe de tumeurs épithéliales ulcérées. A partir de ce moment notre idée prit corps et notre résolution d'entreprendre quelques recherches sur ce sujet fut fermement arrêtée.

M. Richet, en opérant avec des extraits de tumeurs épithéliales ulcérées à la dose de 1, de 2 ou 3 cc., déterminait, en les injectant dans les veines d'un lapin, des coagulations du sang dans la plus grande partie de l'appareil circulatoire de l'animal en expérience et constatait que la mort survenait rapidement.

Ces expériences nous ont amené à rechercher si les urines de cancéreux ne jouissaient pas de propriétés semblables à

---

(1) Ch. Richet, Effets toxiques des injections intra-veineuses faites avec la pulpe de tumeurs épithéliales ulcérées. C. R. Société de biologie, 7 juin 1895 et 2 août 1895.

celles de l'extrait de tumeurs cancéreuses. Nos prévisions ont été confirmées.

Nous avons ensuite comparé les effets de ces urines aux effets des urines normales et nous avons constaté que les urines normales et même l'eau distillée jouissaient de propriétés analogues, bien qu'à un degré beaucoup moins marqué.

Dès lors, nous avons cru qu'il était impossible d'évaluer par les procédés ordinaires la toxicité réelle des urines de cancéreux et de beaucoup d'urines physiologiques et pathologiques.

Pour tourner la difficulté, nous avons employé les liquides qui retardent ou empêchent la coagulation du sang. Nous nous sommes servi d'eau salée par le chlorure de sodium additionnée d'extrait de têtes de sangsues. Les propriétés anti-coagulantes de ce dernier produit, comme l'a démontré Haycraft (1), sont remarquables et des plus énergiques (2).

Nous avons comparé les effets des injections intra-veineuses d'eau distillée, d'urines physiologiques et d'urines cancéreuses injectées en nature à des lapins dont le sang était normal, aux effets des injections de ces mêmes liquides injectés après addition d'extrait de sangsues à des lapins dont le sang était devenu incoagulable.

Nous avons encore pensé qu'il serait curieux de voir comment se comportaient les urines de personnes atteintes déjà de coagulation du sang, c'est-à-dire de personnes atteintes de phlébites. Nous les avons expérimentées de la même façon.

Enfin, nous avons essayé d'étudier l'action toxique des sels de potasse par le même procédé, mais nos recherches sont restées très incomplètes sur ce chapitre et nous n'avons examiné que l'action du sel de potasse le plus toxique de l'urine : le chlorure de potassium.

---

(1) Haycraft, *New medical review Birmingham*, mai 1885.

(2) Contejean, C. R., Soc. de biologie, 1894.

Ces différentes expériences ont été exécutées dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine sous la direction de M. Jolyet.

Le présent travail est divisé en trois parties :

1° Partie historique ;

2° Exposé de la méthode employée et description des appareils.

3° Expériences et résultats expérimentaux.

Les expériences sont divisées en six groupes :

Le premier groupe comporte des expériences sur l'eau distillée ; le second sur de l'eau distillée additionnée d'extrait de têtes de sangsues et de chlorure de sodium à différents titres ; le troisième renferme les expériences sur les urines normales ; le quatrième sur les urines pathologiques d'individus atteints de néoplasmes ; le cinquième sur les urines pathologiques de malades atteints de phlébites ; le sixième contient quelques expériences sur de l'eau distillée additionnée de chlorure de potassium.

HISTORIQUE

C'est dans ces dernières années que le problème de l'auto-intoxication a été plus particulièrement étudié; toutefois, il est possible de trouver dans les plus vieux auteurs des renseignements curieux sur cette question. Les anciens ont de tout temps admis que le corps humain contenait des humeurs plus ou moins nuisibles à la santé et que l'organisme devait s'en débarrasser d'une façon constante, sous peine de voir leur accumulation provoquer des maladies. Mais c'était principalement chez les malades que, d'après eux, ces humeurs étaient sécrétées avec le plus d'abondance.

Hippocrate (1) affirme « que toutes les maladies se guérissent au moyen de quelque évacuation, ou par la bouche, ou par l'anus, ou par la vessie, ou par quelque autre émonctoire ».

Il conseille déjà à ce moment les vomitifs, la saignée, les purgations, les diurétiques, les sudatifs, etc., tous moyens thérapeutiques qui n'ont d'autre but que d'activer la soustraction de ces humeurs. Il savait fort bien que l'arrêt de la sécrétion urinaire dans les maladies fébriles était un signe de fâcheux augure, tandis qu'il considérait la polyurie critique comme un signe précieux de retour à la santé. Il connaissait enfin quelques-uns des symptômes urémiques (2).

---

(1) Œuvres médicales d'Hippocrate, édition de Foès, *Maladies aiguës*, p. 225.

(2) » » » *Coaques*, liv. II.

Depuis lors, des faits d'observation se sont lentement amassés, mais malgré cette longue période qui sépare notre siècle de la civilisation grecque, l'explication de ces phénomènes urémiques n'avance guère ; c'est que, pour en surprendre les différentes phases, pour en étudier le mécanisme intime, il fallait trouver une méthode nouvelle qui permît de répéter à volonté, à un moment quelconque déterminé d'avance et cela autant de fois qu'on le voudrait, les phénomènes observés sur le malade : c'est *l'expérimentation*.

Aucun médecin n'avait songé jusqu'au commencement de ce siècle à reproduire expérimentalement ces phénomènes d'intoxication qui s'accomplissent dans l'organisme.

Aussi l'étude expérimentale de l'urémie, des questions qui s'y rattachent et les recherches capitales sur la pathogénie de l'urémie, tant au point de vue des investigations chimiques que des analyses physiologiques et cliniques, ne datent-elles seulement que de 1822.

Ce sont, en effet, deux physiologistes français, Vauquelin et Ségalas (1), qui les premiers, dans le cours de leurs études sur la présence de l'urée dans le sang des animaux néphrectomisés injectèrent dans les veines de deux chiens de l'urine fraîche et constatèrent ses propriétés toxiques.

Leurs expériences, remarquables par leur précision et par la clarté de leurs conclusions, méritent mieux qu'une simple mention ; elles furent reprises quelque temps après, mais dans des conditions si défectueuses que les expérimentateurs allèrent jusqu'à nier le phénomène capital observé par Vauquelin et Ségalas. Ce phénomène consiste dans l'apparition de caillots dans le sang après l'injection d'urine dans les veines d'un chien.

---

(1) Vauquelin et Ségalas, *Journal de Magendie*, 1822, t. II, p. 357.

Il en est résulté que les très nombreuses expériences tentées dans cet ordre d'idées et consistant en injections intra-veineuses chez des lapins sont demeurées stériles. Les autopsies étaient rarement faites, et lorsque par hasard elles étaient pratiquées, l'apparition de caillots dans le cœur où les gros vaisseaux était considérée comme sans importance.

Le travail même de Ségalas et Vauquelin était presque tombé dans l'oubli et ce n'est que dans un travail de MM. Feltz et Ritter (1) paru en 1880 dans la *Revue médicale de l'Est*, que nous avons trouvé des indications à ce sujet.

Vauquelin et Ségalas attribuaient aux caillots dont on constate la présence dans l'appareil circulatoire la mort de l'animal, comme le montre le passage suivant :

Expériences de Vauquelin et de Ségalas.

« 1° Après une saignée, on injecte à un chien trois onces d'urine recueillie deux heures auparavant. Agitation de dix minutes et mort; à l'ouverture du corps, le cœur et les gros vaisseaux se sont trouvés gorgés de sang caillé, noir dans les cavités droites, rutilant dans les gauches. La mort paraît avoir été le résultat de la coagulation du sang par l'urine.

» 2° Jeune chien de 8 mois, injection graduelle de l'urine dans la veine jugulaire, mais seulement à la dose d'une once. Les effets immédiats ont produit une agitation extrême, des palpitations et de l'irrégularité dans la respiration. Ils ont été suivis d'évacuations alvines et urinaires abondantes. Quatre heures après, le chien a cessé d'être observé. Le lendemain, il a peu mangé et beaucoup bu. Ensuite, pendant une quinzaine de jours, il a été dans un état manifeste de maladie, avec soif,

(1) Feltz et Ritter. De l'urémie expérimentale. *Revue médicale de l'Est*, 1880-1881.

dyspepsie, mouvement fébrile; enfin, le chien a succombé dans un état de maigreur extrême.

» A l'ouverture du corps, j'ai trouvé dans l'hépatisation de couleur foncée de la plus grande partie des deux poumons et dans un épanchement séro-purulent des deux plèvres, les traces d'une pleuro-pneumonie double et intense. De plus, j'ai trouvé dans les principaux vaisseaux veineux et artériels, des caillots de sang vermiformes et assez analogues à ces concrétions polypeuses qu'on observe dans le côté droit du cœur et du système sanguin.

» Cette disposition indiquerait-elle que, dans cet animal comme dans le précédent, le premier effet de l'injection de l'urine a été la coagulation partielle du sang et que la pleuro-pneumonie, cause évidente de la mort de l'animal, n'a été que l'effet secondaire de l'action de l'urine?

» Ces expériences, rapprochées de celles sur l'urée et des expériences de Gaspard sur le même sujet, semblent annoncer que la mort des chiens *néphrotomisés* des deux côtés est l'effet de l'accumulation dans l'économie, non de l'urée seule, mais bien des divers principes constituants de l'urine ».

Les expériences de Vauquelin et Ségalas amènent donc, dans l'un des cas, une mort immédiate précédée de phénomènes convulsifs attribués à une coagulation brusque du sang par l'urine; dans l'autre, la détermination d'une pleuro-pneumonie provoquée par les caillots qui se sont produits dans les poumons au moment de l'injection de l'urine dans le sang.

« L'on comprend, disent MM. Feltz et Ritter, que ces auteurs ayant négligé de filtrer les urines injectées et de les chauffer à la température du corps, aient été accusés d'avoir produit des embolies capillaires, et que l'on ait songé à expliquer ainsi leurs résultats.

» Rien, en effet, n'est plus facile qne de reproduire les deux

ordres de phénomènes obtenus dans les expériences que nous venons de mentionner, en injectant dans les veines de l'eau distillée tenant en suspension des poussières impalpables (1); suivant la quantité de poudre introduite dans le sang, la mort sera immédiate, provoquée par manque d'hématose ou elle sera retardée et amenée alors par des désordres dépendant des poussières retenues dans l'organe pulmonaire et y jouant un rôle de corps étrangers.

» Dans le premier cas, il n'est pas permis de douter du mécanisme terminal : la dyspnée, la respiration saccadée, la précipitation des battements du cœur, les convulsions, la chute rapide du thermomètre placé dans le rectum, dénotent bien l'asphyxie; dans le second cas, la formation des infarctus, leur ramollissemeut, les inflammations parenchymateuses qu'ils sollicitent, déterminent souvent dans les voies pulmonaires les altérations que nous signalent Vauquelin et Ségalas.

» En répétant les expériences de Vauquelin et Ségalas avec des urines fraîches et bien filtrées, Frérichs (2), Gaspard et Courten obtinrent, en effet, des résultats absolument négatifs; les mêmes accidents ne se présentèrent pas. C'est ce qui fait dire à Rosenstein (3) : « Comme ce n'était donc pas l'urine envisagée dans son ensemble (dans laquelle tous les principes se trouvaient réunis, bien qu'en état de dilution) qu'on pouvait rendre responsable de l'intoxication, on se rejeta sur l'un ou l'autre de ses principes. Mais, lequel d'entre eux devait-on mettre en cause? »

M. Picot (4) jugeant contradictoirement les faits de Vauquelin et Ségalas et ceux de Frérichs, de Courten et de Gas-

(1) Feltz, Traité des embolies capillaires, p. 23 et s., 2e éd. Paris, 1870.

(2) Frérichs, Die Bright's nierenkrankheinten, p. 106. Braunschwig, 1851.

(3) Rosenstein, Tr. des maladies des reins, p. 225, trad. franç. Paris,1874.

(4) Picot, Grands processus morbides, p. 271.

pard, se résout avec peine à accepter la manière de voir de Rosenstein.

« Vous voyez, dit-il, que la science n'a pu porter encore son jugement définitif. Il me semble impossible d'admettre que l'urine *in toto* soit la cause efficiente de la production de l'urémie. Il faudrait peut-être injecter de très grandes quantités d'urine, mais jusqu'à ce jour la preuve n'est pas faite ».

Si, d'une part, Frérichs, Courten et Gaspard avaient injecté de l'urine en quantité beaucoup plus considérable qu'ils ne l'ont fait, ils auraient déterminé la mort des animaux et auraient certainement produit des coagulations du sang, comme Vauquelin et Ségalas : si, d'autre part, Vauquelin et Ségalas avaient répété plusieurs fois leurs expériences, ils auraient établi d'une façon indiscutable leur manière de voir.

« Nous partageons, disent MM. Feltz et Ritter, sur cette importante question, les doutes de M. Picot; il nous est très difficile, sinon pour la seconde expérience de Vauquelin et Ségalas, du moins pour la première, d'admettre d'une façon absolue le jugement de Rosenstein.

» Nous avons, en effet, peine à comprendre que, dans les urines injectées au premier chien par Vauquelin et Ségalas, il se soit trouvé une telle quantité de poussières organiques, qu'il ait pu en résulter une obstruction capillaire suffisante dans les poumons pour amener une cessation pour ainsi dire brusque de l'hématose et la mort. Il saute aux yeux que si les expérimentateurs français avaient eu affaire à des urines boueuses, ils les auraient filtrées. Il nous est d'autant plus difficile d'expliquer d'une façon péremptoire les accidents survenus dans la première expérience des deux physiologistes de l'Académie des sciences, par la production d'embolie capillaires, que nous-mêmes nous avons assisté deux fois à des phénomènes du même genre dans des circonstances où il était

absolument impossible de penser à des embolies capillaires, que l'on pût attribuer à des poussières quelconques suspendues dans les urines injectées. Il nous est, en effet, arrivé deux fois, dans le cours de nos expériences, de déterminer la mort immédiate par l'introduction intra-veineuse de quantités d'urine à peine supérieure à celles signalées dans la première expérience de Vauquelin et Ségalas.

» Il s'agissait, dans le premier cas, d'une urine normale, fraîche, bien filtrée et portée à la température du corps; dans le second, d'une urine pathologique, albumineuse, mais dépourvue de tous sels ammoniacaux. Le genre de mort auquel nos animaux succombèrent n'était pas celui que nous avons si souvent observé dans nos expériences sur les embolies capillaires, et les lésions trouvées (1) à l'autopsie ne nous autorisèrent pas davantage à accepter l'interprétation de Rosenstein ».

Frerichs, Gaspard et Courten (2) n'ayant pas injecté une quantité suffisante d'urine pour déterminer la mort des animaux en expérience, on crut que l'urine n'était pas toxique. On pensa que c'était peut-être l'accumulation, dans le sang, d'un des principes contenus dans les urines qui provoquait les symptômes d'intoxication de l'urémie. On se mit dès lors à étudier avec ardeur le pouvoir toxique de ces divers principes et l'on oublia pour longtemps la toxicité de l'urine prise en totalité.

Tous les composants de l'urine sont incriminés les uns après les autres.

Urée. — C'est d'abord l'urée, qui est en premier lieu accusée de produire les plus sérieux méfaits, probablement parce que c'est le produit que l'on trouve en plus grande quantité dans ce liquide.

---

(1) Feltz, Embolies capillaires, 2e édit., p. 17 s.

(2) Rosenstein, *loc. cit.*

Les analyses chimiques de Prévost et Dumas (1) venaient de démontrer la présence de l'urée dans le sang. Ce furent encore Vauquelin et Ségalas (2) qui les premiers établirent que cette substance a une influence diurétique sur l'organisme, mais qu'elle ne détermine jamais de réels phénomènes d'intoxication.

Cependant Bostok et Christison (1829) (3) trouvent que dans l'urémie le sang contient plus d'urée qu'à l'état normal. Wilson, en 1833 (4), en profite pour édifier sur ce dernier fait sa théorie pathogénique de l'urémie, par laquelle il attribuait à l'urée l'empoisonnement de l'organisme. Les partisans de la théorie de Wilson ne tinrent aucun compte des expériences de Vauquelin et Ségalas; ils reprochent à ces derniers de n'avoir introduit dans le sang des animaux, que de très petites quantités d'urée et ne pas s'être préoccupés d'empêcher la rapide élimitation de cette urée.

D'après eux, pour provoquer l'empoisonnement par l'urée, il fallait faire agir l'urée en grande quantité, de manière à compenser l'élimination rapide de l'urée, ou bien agir avec des doses moindres d'urée en supprimant la principale voie d'évacuation, c'est-à-dire la fonction rénale.

Gallois (1852) (5), Treitz (1860) (6), Richardson (1862) (7), Gigot-Suard (1870) (8) et Gréhant et Quinquaud (1872) (9), appliquent la première méthode. Les conditions de leurs expé-

---

(1) Prévost et Dumas, Examen du sang et de ses actions dans les divers phénomènes de la vie, 1821.

(2) Vauquelin et Ségalas, Acad. des sciences, 1822.

(3) Sard, *Medical gazette*, 1833.

(4) Wilson, *London gazette medical*, 1833, cité par M. Picot.

(5) Gallois, Essai physiologique sur l'urée et les urates, 1857.

(6) Treitz, Prayer Vierteljahrsschrift, 1860.

(7) Richardson. Clinical essays. Asclepiad, 1862.

(8) Gigot-Suard. L'herpétisme, pathogénie, manifestations, traitement, 1870.

(9) Gréhant. Excrétion de l'urée par les reins (*Rev. scientif.*, 1872).

riences sont très variées. Ils injectent des doses notables d'urée dans le sang, dans l'estomac, dans le péritoine, dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Les résultats de leurs expériences sont contradictoires.

Hammond (1858) (1), Frérichs, Oppler et Petroff réalisent au contraire la seconde condition expérimentale en liant les uretères et obtiennent des résultats aussi contradictoires.

MM. Feltz et Ritter (1880) (2) s'appliquent à trancher le différend. Ils démontrent que l'urée du commerce est le plus souvent impure, qu'elle contient à titre d'impuretés des sels ammoniacaux (chlorures, sulfates) et que les accidents qu'on lui a imputés proviennent de ces impuretés, tandis que l'urée pure ne provoque aucun accident, si ce n'est une abondante diurèse.

M. Bouchard, en 1884 (3), conclut aussi que l'urée, aux doses où on la rencontre dans l'économie, est inoffensive. Pour tuer un homme, il faudrait la quantité d'urée qu'il fabrique en seize jours. Or, dans l'anurie calculeuse double et soudaine, les accidents urémiques apparaissent quelquefois à la fin du deuxième jour ou au commencement du troisième, alors que l'homme n'a pas encore fabriqué la huitième partie de ce qu'il faut d'urée pour le tuer.

Du reste, les recherches cliniques sont en parfaite harmonie avec ces données expérimentales.

« Nous empruntons à M. Picot un excellent résumé de nos connaissances à ce point de vue. En recherchant l'urée dans le sang des urémiques, à l'aide du procédé de Liebig, les anciens observateurs arrivaient à démontrer l'existence de cette substance à haute dose jusqu'à 1 gr. 50 0/00 de sang. Ce procédé,

---

(1) Hammond, *North american med. chirurg.* Rewigg, 1858.

(2) Feltz et Ritter, Expérience démontrant que l'urée pure ne détermine jamais d'accidents convulsifs (C. R. de l'Institut, 15 avril 1880).

(3) Bouchard, Auto-intoxications, p. 119.

qui consiste à doser l'urée à l'aide du nitrate de mercure, est cependant défectueux, comme Wurtz l'a établi.

« Le réactif, en effet, ne précipite pas seulement l'urée, mais encore d'autres substances dérivées de matières albuminoïdes. Aussi, les analyses faites par Wurtz et Berthelot sur le sang pris à des sujets atteints d'urémie n'ont-elles pas démontré la présence d'un excès d'urée dans ce liquide. De remarquables recherches de Chalvet vinrent du reste trancher complètement la question.

» Cet auteur, par des analyses très précises, a fait voir que c'est pendant les accès urémiques que la quantité d'urée dans le sang est à son maximum. Déjà, chez les albuminuriques, la quantité de cette substance est au-dessous de la normale. Si, dans le sang physiologique, en effet, on trouve en moyenne 0 gr. 18 0/00, dans l'albuminurie, il n'en existe plus que 0 gr. 09 à 0 gr. 12 et cette dose, pendant les accès urémiques, tombe à 0 gr. 04 et 0 gr. 07.

» Il y a plus, on rencontre encore certaines affections dans lesquelles le sang se trouve surchargé d'urée et cependant l'urémie clinique ne se montre pas alors.

» Christison a rapporté déjà un cas où le sang renfermait une énorme proportion d'urée, sans que les accidents urémiques se fussent produits; mais il est une affection signalée par Chalvet, dans laquelle l'urée s'accroît considérablement dans le sang, sans déterminer les manifestations que nous connaissons; c'est le choléra. Dans cette maladie, l'urée du sang s'élève jusqu'à la dose considérable de 3 gr. 60 0/00. Enfin Gréhant et Chalvet ont rapporté un cas d'anurie hystérique dans lequel l'analyse du sang a démontré 0 gr. 36 d'urée 0/00, c'est-à-dire le double de la quantité normale. Il ne s'est produit néanmoins aucun phénomène urémique ».

La clinique était donc complètement d'accord avec l'expéri-

mentation pour dénier à l'urée le pouvoir de produire l'intoxication dite urémique.

La théorie de Wilson ne pouvait être conservée.

Carbonate d'ammoniaque. — Frerichs ayant mis en évidence ce sel ammoniacal dans l'air expiré et dans les vomissements des urémiques, a avancé que le carbonate d'ammoniaque est le poison pathogénique de l'urémie et que ce carbonate d'ammoniaque proviendrait du dédoublement de l'urée. Telle est la théorie de l'ammoniémie.

MM Feltz et Ritter (1) ont injecté de l'urée dans le sang. La quantité d'urée retrouvée dans les urines a excédé légèrement la quantité de l'urée injectée et de l'urée normale, car l'action diurétique de l'urée, en lavant mieux les tissus, amène l'élimination d'un excédent d'urée; donc, l'urée ne s'est pas transformée en carbonate d'ammoniaque et on ne trouve pas d'ammoniaque dans l'urine ou du moins pas plus d'ammoniaque qu'à l'état normal.

Picard (2) et Claude Bernard (3) ont, il est vrai, trouvé du carbonate d'ammoniaque dans l'air expiré et surtout dans l'appareil digestif des urémiques, ainsi que l'avait indiqué Frerichs, mais ils ont vu en outre que ce composé pouvait être aussi décélé en pleine santé. Rien d'étonnant du reste à ce que l'urée soit éliminée par tous les organes glandulaires et que cette urée, sous l'influence de ferments, si abondants dans le tube intestinal surtout, ne soit transformée en carbonate d'ammoniaque. Mais ce fait n'entraîne nullement une transformation analogue dans le sang. La théorie de Frerichs doit donc être abandonnée comme celle de Wilson.

---

(1) Feltz et Ritter, *loc. cit.*

(2) Picard, Thèse de Strasbourg, 1856.

(3) Cl. Bernard et Barenwill, Sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins, 1843.

Matières extractives autres que l'urée. — Pendant longtemps ces matières ont été incriminées par Scherer, Schottin, Oppler, Perls, Chalvet (1). Jaccoud désigne l'empoisonnement attribué aux matières extractives sous le nom de créatinémie, du nom de créatine qui est au nombre de ces matières extractives, sans d'ailleurs accuser plus particulièrement cette substance.

MM. Feltz et Ritter ont démontré que les substances comprises sous le nom de matières extractives, dont la composition chimique est nettement déterminée, telles que l'urée, l'acide urique, les urates, l'acide hippurique, les hippurates, la créatine, les sels de créatine, la tyrosine, la guanine, la xanthine, l'hypoxanthine et la taurine, peuvent être injectées dans le sang à des doses infiniment supérieures à celles qui se trouveraient dans le volume des urines sécrétées pendant trois fois 24 heures, sans déterminer dans l'organisme de troubles sérieux, soit du côté du tube digestif, soit du côté des centres nerveux.

Voici quelles sont les autres conclusions de MM. Feltz et Ritter :

« L'injection dans le sang de ces mêmes substances pratiquée sur des animaux dont on a préalablement supprimé la fonction rénale par la ligature des vaisseaux rénaux ou des uretères, ne modifie en rien la marche habituelle des accidents urémiques ; ni les phénomènes gastro-intestinaux, ni les manifestations nerveuses, ni l'époque de la mort ne se trouvent sensiblement changés.

» Ces deux ordres d'expériences établissent nettement que l'on ne saurait imputer à la rétention des matières extractives ci-dessus spécifiées, le rôle prépondérant qu'ont voulu leur faire jouer dans la pathogénie de l'urémie, les théories de Wilson, Schottin et de ses successeurs.

---

(1) Chalvet, Altération des humeurs. C. R., Soc. de biologie, 1867.

Matières odorantes. — Les substances volatiles ont été aussi mises en cause, mais sans motif sérieux, car l'évaporation dans le vide, au lieu de diminuer la toxicité de l'urine, l'augmente.

Matières colorantes. — On a fait jouer un grand rôle à ces matières colorantes, à cause de la faible coloration des urines urémiques, et parmi ces matières colorantes, il faut citer l'urochrome, l'uroxanthine et l'urobiline. Thudicum est le premier qui les ait étudiées.

M. Bouchard s'en est aussi occupé en déterminant la toxicité des urines décolorées par le charbon.

MM. Mairet et Bosc (1) ont dernièrement repris cette étude avec beaucoup de soins. Tous ces auteurs isolent ces matières colorantes, soit par précipitation, à l'aide d'un sel de plomb, au sein même de l'urine, soit par filtration sur le charbon, et trouvent que la toxicité des urines ainsi traitées est considérablement diminuée. Puis, ils redissolvent les substances entraînées par la précipitation et trouvent que ces solutions se montrent toxiques et de la même façon que les urines. Mais, comme le font très justement remarquer M. Bouchard lui-même et M. Marette (2), en même temps que ces matières colorantes qui sont visibles, le noir animal ou le précipité de plomb peuvent avoir entraîné d'autres substances que nous ne voyons pas. De sorte qu'on ne peut savoir exactement si la puissance toxique est liée aux matières colorantes elles-mêmes, ou à des substances inconnues, qui partageraient leur sort.

M. Marette va même jusqu'à conclure que les matières colorantes ne sont par elles-mêmes la cause ni du myosis, ni

---

(1) MM. Mairet et Bosc, Recherches sur les causes de la toxicité de l'urine normale, *Arch. de physiol.*, 1891, p. 273.

(2) Marette, thèse de Paris, 1894, Recherches sur les variations physiologiques de la toxicité urinaire.

des convulsions, ni des troubles respiratoires, ni de la mort. Il est, en effet, dit-il, des cas où la puissance toxique de l'urine à ces divers points de vue et la quantité de matière colorante, évaluée au colorimètre, varient en sens inverse. Il ajoute cependant que les matières colorantes seraient plutôt en relation directe avec le pouvoir myotique des urines, plutôt qu'avec leur pouvoir toxique; car le pouvoir myotique est détruit à l'ébullition, au moment précis où les urines subissent un changement de coloration. La question n'est donc pas résolue. Nous nous proposons de l'étudier plus tard.

Matières minérales. — Les propriétés toxiques des matières minérales ont été surtout étudiées par MM. Feltz et Ritter dans leurs Leçons magistrales de 1879 et 1880. Nous ne pouvons mieux faire que de rapporter leurs conclusions (1) :

« 1° Les urines humaines normales, à 1,018 de densité, renferment, pour 1,000, 12 gr. de sels, dont 2 gr. de sels terreux, 3 gr. de sels potassiques et 7 gr. de sels sodiques. Injectées dans le sang, les urines de cette composition sont toxiques à raison de 0 gr. 80 de sels par kilogr. du poids des animaux; les 0 gr. 80 se départagent en 0 gr. 20 de sels potassiques, 0 gr. 49 de sels sodiques et 0 gr. 14 de sels terreux.

» 2° Les sels terreux ne sont pour rien dans la toxicité des urines normales, car lorsqu'on concentre ces liquides par des congélations successives, ceux-ci conservent leur pouvoir d'intoxication, malgré la précipitation de la majeure partie des sels terreux. Le seul changement qui survienne, c'est qu'au lieu de 0 gr. 80 de matières organiques par kilogr. du poids de l'animal, il n'en faut plus que 0 gr. 60 pour amener les accidents nerveux tétaniques et la mort. La moyenne de composition de ces 0 gr. 60 de sels urinaires est toujours de 0 gr. 20 de sels potassiques pour 0 gr. 40 de sels sodiques;

(1) Feltz et Ritter, *De l'urémie expérimentale, Revue médicale de l'Est*, 1881, p. 468.

» 3° Les sels sodiques de l'urine, injectés à l'état de solution concentrée à la dose de plus de 1 gr. par kilogr. du poids des animaux, n'ont aucune influence fâcheuse sur l'économie. Le pouvoir d'intoxication des matières inorganiques de l'urine ne relève donc pas des sels sodiques;

» 4° Les sels potassiques dissous dans l'eau distillée en mêmes proportions qu'ils le sont dans les urines normales déterminent les mêmes accidents que les injections de celle-ci. Leur dose, dans ces conditions, oscille autour de 0 gr. 20 par kilogramme du poids des animaux. Cette dose varie quelque peu suivant les sels potassiques qui servent aux dissolutions; le phosphate et le sulfate de potassium sont, en effet, à poids égaux, un peu moins toxiques que le chlorure de potassium.

» 5° En solution au dixième, le chlorure de potassium est toxique à raison de 0 gr. 03 à 0 gr. 04 par kilogramme du poids des animaux. Les solutions au dixième du sulfate, du phosphate de potassium mélangés par parties égales, ne sont toxiques qu'à raison de 0 gr. 05 à 0 gr. 06 par kilogramme du poids des animaux. Ces doses sont bien trop fortes, toutes choses égales d'ailleurs, pour les lapins.

» 6° Les herbivores, comme les lapins, paraissent être beaucoup plus sensibles à l'action des sels potassiques, parce que leur sang est plus riche en combinaisons potassiques que celui des carnivores.

» 7° Le phénosulfate potassique est plus actif que le phénosulfate sodique. L'injection de proportions de phénosulfate équivalentes à celles que l'on rencontre souvent dans les urines normales, provoque des convulsions cloniques de durée relativement très longue.

» 8° Le pouvoir toxique des urines normales fraîches, quelle que soit leur densité, est directement proportionnel à leur richesse en sels potassiques.

» 9° Le sang des animaux intoxiqués par les sels potassiques, toutes choses égales d'ailleurs, perd notablement de son pouvoir absorbant pour l'oxygène ».

Il y a donc altération de la principale propriété chimique des globules. Ces modifications fonctionnelles des globules s'accompagnent de changements dans la forme de ces éléments anatomiques; ceux-ci se gonflent, puis se dissolvent sous l'influence de solutions potassiques concentrées; au contraire, les solutions faibles semblent les contracter et les rendre plus résistants aux influences dissolvantes de l'eau distillée.

Sous ce rapport, l'action des sels potassiques sur le sang est la même que celle de certains sels ammoniacaux.

« 10° Les accidents graves de l'urémie expérimentale n'étant pas en rapport avec la rétention et l'accumulation dans le sang, ou de l'eau, ou des matières extractives de l'urine, et répondant au contraire aux phénomènes produits par les injections toxiques d'urines fraîches normales ou de solutions équivalentes de sels potassiques dans de l'eau distillée, nous nous croyons en droit d'admettre que les véritables agents de l'intoxication sont presque toujours les sels potassiques qui s'accumulent dans le sang ».

En 1885, Lépine et Aubert (1) ont repris une partie des expériences de MM. Feltz et Ritter et ont étudié la toxicité respective des matières organiques et salines de l'urine. Ils ont trouvé que dans l'urine normale, la toxicité des cendres constitue au moins 85 0/0 de la toxicité totale de l'urine, tandis que dans certaines urines fébriles la toxicité des cendres n'atteint que 55 0/0 de la toxicité totale. La solution de cendres, quelle que soit la provenance de l'urine, tuerait toujours par arrêt du cœur.

---

(1) Lépine et Aubert, Sur la toxicité respective des matières organiques et salines de l'urine. C. R. Acad. des sciences, 1890, p. 90.

Mais M. Bouchard (1), comme nous le verrons plus loin, s'est efforcé de montrer que la toxicité de l'ensemble des matières minérales, atteignait au plus 57 0/0 de la toxicité urinaire, dont 47 0/0 au plus pour la potasse. Cependant, d'autre part, il reconnaît que l'urine débarrassée de ses produits organiques par calcination, se montre encore très active.

En 1887, Charrin et Roger (2) ont déclaré, dans une communication à la Société de biologie, qu'ils avaient diminué de beaucoup la toxicité des urines des lapins en leur donnant du lait au lieu de carottes, c'est-à-dire en supprimant une partie de la potasse des aliments.

Ehrmann (3), en 1887, reprend dans sa thèse les expériences des professeurs de Nancy. Il trouve la toxicité des urines pathologiques fébriles ou non fébriles plus grande que celle des urines normales, rejette la toxicité des leucomaïnes et attribue le pouvoir toxique de ces urines aux sels de potasse qui y sont contenus. Il constate enfin que les sels de potasse sont toxiques à la dose de 0 gr. 04 par kilogramme de chien, à condition que cette quantité soit introduite dans le sang assez vite pour que l'élimination ne puisse commencer.

Stadthagen (4), en 1889, parvient aux mêmes conclusions.

Enfin, en 1894, Roger (5), dans une note à la Société de biologie, par l'application de la dialyse à l'étude de la toxicité urinaire, arrive à des résultats inattendus.

» 1° Les matières non dialysables sont toujours beaucoup plus toxiques que l'urine totale; elles possèdent un pouvoir

---

(1) Bouchard, Leçons sur les auto-intoxication, p. 135.

(2) Charrin et Roger, C. R., Soc. de biologie, 1887.

(3) Ehrmann, Thèse de Nancy, 1886-1887.

(4) Stadthagen, Analyse dans Hayem, 1889, t. XXXIV, p. 150.

(5) Roger, C. R., Soc. de biologie, 1894, p. 500.

hypothermisant très marqué et dans quelques cas exercent tout d'abord une action thermogène.

» 2° Les matières dialysables, c'est-à-dire les sels minéraux, y compris les sels potassiques, l'urée, les matières colorantes, etc., injectées aux mêmes doses, ne produisent aucun trouble notable; elles exercent généralement une action thermogène, précédée parfois d'une action hypothermisante.

» 3° Les matières non dialysables perdent leur toxicité quand on les réunit aux matières dialysables; le mélange n'est pas plus actif que l'urine en nature ».

Nos expériences personnelles ne sont pas assez nombreuses pour trancher la question; mais elles nous indiquent cependant que le chlorure de potassium est toxique et est toxique surtout parce qu'il altère rapidement le sang, soit qu'il désorganise le globule rouge, soit qu'il amène la coagulation de ce liquide.

Lorsqu'on prévient l'action altérante de ce sel de potasse, sa toxicité diminue de 40 0/0.

Y aurait-il d'autres substances non dialysables qui augmenteraient la toxicité du liquide resté dans le dialyseur ou plutôt qui augmenteraient les propriétés coagulantes de ce liquide en l'absence des sels de soude anti-coagulants et dyalisés?

Le fait ne nous étonnerait nullement et expliquerait une partie des résultats inattendus de Roger. La question mériterait d'être étudiée.

Alcaloïdes. — La découverte des ptomaïnes par Selmi et celle des leucomaïnes par Gauthier ont amené Pouchet, Bouchard et Griffths à rechercher ces principes dans les urines et à déterminer quelle est la part qui leur revient dans la toxicité de l'urine.

Il résulte (1) des travaux de ces différents auteurs, que la

(1) Banal, Thèse de Montpellier, 1890.

cellule humaine fabrique des poisons de nature alcaloïdique et que l'homme est un laboratoire de poisons d'autant plus actif et surchargé qu'il est plus malade.

Nous entendons ici par poison, non un composé bien défini, mais une substance difficile à isoler, connue seulement par ses effets physiologiques et de laquelle nous dirons uniquement qu'elle est sans doute de nature alcaloïdique.

Il y a quelques vingt-cinq ans, ces idées auraient paru étrange, à tel point que tout alcaloïde toxique extrait à l'autopsie des divers tissus était considéré comme ayant été introduit dans l'organisme, pendant la vie, par une main criminelle.

En 1872, Selmi (1), professeur à Bologne, faisant l'autopsie du général italien Gibbone, dont la mort avait été attribuée par les premiers experts à un empoisonnement par la delphinine, constate qu'on pouvait extraire du cadavre un alcaloïde toxique, mais que cet alcaloïde arrêtait le cœur en systole et non en diastole comme l'alcaloïde de delphinium. Il montra, de plus, que cet alcaloïde avait pris naissance à la suite de la putréfaction du cadavre.

Déjà, avant Selmi, en 1856, le professeur Panum (2) (de Copenhague), alors à Kiel, insérait dans la *Bibliotek for Lœger* un important mémoire qui a été le point de départ des recherches faites ultérieurement sur les poisons putrides. Ce travail, à cause de sa publication en langue danoise, demeura tout d'abord inconnu et ne fut analysé qu'en 1859 dans les Schmidt's Jahrbücher.

A partir de cette époque, O. Weber, Billroth, le professeur Bergmann de Dorpat (1868) en collaboration avec le professeur

---

(1) Selmi, Académie des sciences, 1872.

(2) Panum, *Bibliotek for Lœger*, 1856.

Schmiedeberg (1) et leurs élèves, puis MM. Fischer, Zuelzer et Sonnenschein, signalent dans les matières organiques en putréfaction la présence de certaines substances se rapprochant plus ou moins des alcaloïdes.

A la même époque, Armand Gautier poursuivait en France ses mémorables recherches sur les albumines de l'œuf de poule, et en 1872, en même temps que Selmi, il annonça que la fibrine donnait par la putréfaction une certaine proportion d'alclaoïdes complexes.

Le terme de ptomaïne (πτωμα cadavre) fut définitivement adopté en 1878 pour désigner tous ces produits.

En 1886, dans une communication à l'Académie des sciences sur les alcaloïdes dérivés des matières protéiques, A. Gautier annonça qu'à l'état normal des alcaloïdes semblables aux ptomaïnes (il les nomme leucomaïnes de λευκομα blanc d'œuf) se forment dans les tissus vivants et qu'on les rencontre dans le suc musculaire, les urines et la bile.

Il démontra l'identité qui existe entre les leucomaïnes formées pendant la vie des cellules et les ptomaïnes prenant naissance au cours des processus de la putréfaction. Toutes les leucomaïnes ne sont pas toxiques, mais quelques-unes le sont au plus haut degré.

Toutes ces idées furent, du reste, brillamment développées dans la thèse de Pouchet (2) qui décrivit dans les urines physiologiques des alcaloïdes toxiques tétanisant et tuant les animaux auxquels on les injecte. Malheureusement, la méthode de Pouchet était peu précise; il opérait sur des animaux trop sensibles à l'action de l'urine et avec des quantités d'urine

---

(1) Schmiedeberg, *Med. Centralblatt*, 1868.

(2) Pouchet, Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine. Thèse de Paris, 1880.

(extrait éthéré de 2 à 3 litres) si grandes par rapport au poids de ces animaux (grenouille) que ces expériences prouvent le contraire de ce qu'il voulait prouver.

Aussi, M. Bouchard arrive à des conclusions tout opposées, en opérant sur les animaux de grande taille (sur des lapins). La quantité d'urine qui serait capable de tuer un homme, ne livre pas à l'éther assez d'alcaloïdes pour tuer un lapin. Les alcaloïdes des urines, dit M. Bouchard, sont intéressants au point de vue physiologique de leur genèse, mais ne paraissent pas pouvoir expliquer à eux seuls l'intoxication par les urines normales. Il n'en serait peut-être pas de même avec les urines pathologiques.

En effet M. Bouchard, en 1882, trouve dans les urines pathologiques des alcaloïdes qui produisent la dilatation pupillaire, l'accélération du cœur, effets physiologiques qui les rapprochent de l'atropine.

Il donne à quelques-uns une origine végétale; introduits par les aliments dans le tube digestif, ils pénètreraient dans le torrent circulatoire et finalement seraient rejetés par l'urine (1).

Brouardel et Boutmy avaient déjà remarqué que, dans les affections septiques, les urines sont très toxiques.

M. Bouchard trouve encore que dans les maladies virulentes les microbes agissent par les ferments solubles qu'ils sécrètent. Il injecte dans le sang d'un animal des urines filtrées de cholérique et il provoque de la sorte chez cet animal l'apparition de tous les symptômes du choléra. Cet empoisonnement ne ressemble en rien à celui provoqué par les poisons normaux de l'urine.

Il est conduit ainsi à admettre que lorsque les microbes peu-

---

(1) Bouchard, Alcaloïdes des urines dans les maladies infectieuses, *Progr. médical*, 1882, p. 613 et C. R. Soc. de biologie, 12 août 1882.

plent un organisme, le rein élimine non seulement les poisons normaux, mais aussi les poisons morbides fabriqués par les microbes pathogènes. Ces derniers sécrètent dans les tissus qu'ils ont envahis, les mêmes produits que dans les cultures inertes.

Les poisons en circulation dans l'organisme, qu'ils proviennent de la nutrition cellulaire, des microbes parasites ou de l'alimentation, arrivent dans le sang en passant, quelques-uns au moins, par le foie qui en retient une grande partie, grâce à son rôle protecteur (1); puis ils sont éliminés par les divers émonctoires, principalement par le rein. De sorte que le sang est moins toxique que l'urine (2). Mais que le rein vienne à être lésé, les poisons ne passeront pas, l'urine perdra de sa toxicité, le sang deviendra au contraire très toxique. Il y aura intoxication et urémie.

Avec les travaux de M. Bouchard, nous citerons ceux de Lépine et Guérin (3) sur les alcaloïdes toxiques de l'urine et de certains liquides pathologiques en 1884, ceux de Brieger « sur les microbes, les ptomaïnes et les maladies » en 1885 (4) et ceux surtout de Griffiths (5) sur les ptomaïnes extraites des urines dans des maladies infectieuses en 1891 et 1892. Ce dernier, malgré ses recherches minutieuses, n'a pu retrouver d'alcaloïdes dans les urines physiologiques, tandis qu'il a parfaitement isolé, analysé et étudié ces mêmes principes dans quelques urines pathologiques (scarlatine, diphtérie, oreillons, épilepsie, érisypèle, fièvre puerpérale, etc.).

---

(1) Roger, Action du foie sur les poisons, thèse de Paris, 1887.

(2) Le sérum est cependant plus toxique que l'urine.

(3) Lépine et Guérin, Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans l'urine et dans certains liquides pathologiques. *Lyon médical*, 19 oct. 1884 ou *Revue de médecine*, 1884.

(4) Brieger, Ueber ptomaïnen. Berlin, Hirschwald, 1885, trad. franç. 1887.

(5) Griffiths, Ptomaïnes extraites des urines dans quelques maladies infectieuses. C. R. Acad. des Sc., 9 nov. 1891 et 1892, p. 667-669. Proc. Roy Soc., Edimbourg, 1893, p. 97-101.

En résumé, si les alcaloïdes toxiques peuvent expliquer une partie de la toxicité des urines pathologiques, ils ne peuvent expliquer la toxicité des urines physiologiques.

On voit, en somme, que toutes les substances trouvées dans l'urine, l'urée, le carbonate d'ammoniaque, lès matières extractives, les principes odorants, les produits minéraux et les alcaloïdes ont été accusés tour à tour d'être plus ou moins toxiques.

A M. Bouchard (1) revient l'honneur d'avoir choisi une part de la vérité dans chacune de ces théories plus ou moins exclusives, d'avoir montré que l'urine prise en totalité est toxique et d'avoir déterminé quelle est la part qui revient à chacun des principes incriminés dans la toxicité totale de l'urine.

Si M. Bouchard n'est pas le premier qui ait démontré la toxicité de ce produit, du moins a-t-il eu le mérite de vulgariser cette idée en lui donnant toute son ampleur.

RECHERCHES SUR LES PROPRIÉTÉS TOXIQUES DE L'URINE PRISE DANS SON ENSEMBLE

En se rapportant à la thèse de Muron (2), on peut voir, en effet, que l'idée de la toxicité des urines a bien du mal à s'accréditer jusqu'en 1878, puisque, malgré les expériences de Vauquelin et Ségalas en 1822 sur les chiens, et celles de Claude Bernard en 1859 sur les grenouilles, Muron concluait encore en 1868 à l'innocuité de l'injection sous-cutanée d'urine.

La voie qu'avait suivie Muron était vicieuse et l'urine n'était pas absorbée en assez grande quantité.

---

(1) Bouchard, Leçons sur les auto-intoxications, 1887.

(2) Muron, Thèse de Paris, 1872.

Picard (1) (de Lyon) recommence de nouveau en 1878 les expériences de Claude Bernard. Il concentre des urines, les réduit au dixième de leur volume et les injecte dans le sac lymphatique dorsal de grenouilles. Il constate que le liquide ainsi obtenu tue rapidement à la dose de 2 cc., 1 cc. et 1/2 cc. et que l'urine empoisonne chez les grenouilles les nerfs moteurs (les muscles et le cœur).

Un an plus tard, en 1879, MM. Feltz et Ritter (2) répètent eux aussi les expériences de Vauquelin et Ségalas, démontrent à leur tour, par des expériences précises, que l'urine du chien est toxique et qu'elle provoque, injectée dans le sang, les mêmes troubles urémiques qu'on observe sur un chien dont on a lié les artères rénales ou les uretères.

C'est aussi à ce moment, comme nous l'avons déjà vu, que les mêmes auteurs injectent séparément diverses solutions contenant chacune un des principes constituants de l'urine et attribuent aux sels de potasse la majeure partie de la toxicité de l'urine.

A la fin de 1882, Bocci (3) reprend les expériences de Picard et de Feltz et Ritter, et conclut encore que l'urine est toxique envisagée en totalité. Il a injecté de l'urine en nature à des grenouilles par la voie sous-cutanée et les a tuées ; mais chez les mammifères (rat, cochon d'Inde), il n'a pu reproduire ces phénomènes toxiques qu'il avait vus chez les grenouilles.

En avril 1883, Schiffer (4) a employé des extraits éthérés d'urine ; il a tué des grenouilles avec l'extrait de 16 à 25 gr. d'urine. Mais s'il a démontré la toxicité d'un produit contenu

---

(1) Picard, Sur les phénomènes que déterminent les injections d'urine sur les grenouilles. *Gazette des hôpitaux*, 1878, p. 620.

(2) Feltz et Ritter, De l'urémie expérimentale, *Rev. méd. de l'Est*, 1880-1881.

(3) Bocci, *Centralblatt*, 1882.

(4) Schiffer, Ueber eine toxische Substanz in Harm (*Deut. med. Woschensch.*, 1883).

dans l'urine et soluble dans l'éther, il n'a pas élucidé le problème de la toxicité de l'urine en nature pour l'homme.

Dans la même année parurent la thèse de Dupard (1) et les recherches de Lépine et Guérin (2). Ces divers expérimentateurs ont injecté des extraits d'urine pathologique par la voie sous-cutanée et ont produit la mort avec de très petites doses d'urine.

MM. Feltz et Ritter avaient démontré, en expérimentant sur le chien, que l'urine injectée en nature dans les veines de ces animaux était toxique, que cette toxicité venait presque entièrement de la toxicité des sels de potasse, que les autres produits, aux doses où on les rencontre dans les urines de trois jours, étaient inoffensifs, et qu'enfin la rétention des urines de trois jours par ligatures des uretères ou l'injection de cette même quantité entraînait fatalement la mort. Ces données ramenaient le problème de la recherche de la toxicité urinaire au dosage de la potasse dans les urines.

M. Bouchard, par des recherches multipliées de 1884 à 1887, donnait aussi de son côté la démonstration de la toxicité urinaire en expérimentant sur le lapin. Mais si M. Bouchard admet une toxicité assez grande des sels de potasse, d'environ 50 0/0 dans la toxicité totale des urines, il montre que *c'est surtout l'ensemble des produits contenus dans l'urine qui concourt à lui donner sa toxicité réelle.* Il établit enfin sur des bases expérimentales une théorie pathogénique de l'urémie et institue un traitement rationnel de l'insuffisance rénale ayant pour but de diminuer le travail de cet émonctoire.

L'impulsion considérable, qu'il a su donner à la notion de la

---

(1) Dupard, Thèse de Lyon, 1883. Contribution à l'étude de certains principes toxiques des urines.

(2) Lépine et Guérin, Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans l'urine et dans certains liquides pathologiques. *Lyon méd.*, 19 octobre 1884. *Rev. méd.*, 1884.

toxicité urinaire, tient à l'emploi judicieux d'une méthode simple, qui a fait surgir une véritable nuée d'expérimentateurs.

L'animal choisi par M. Bouchard est le lapin et la méthode consiste dans l'injection intra-veineuse des liquides à étudier par la veine marginale de l'oreille.

Il a trouvé de la sorte que l'urine normale d'adulte était 2 fois et demie ou 3 fois plus toxique que l'eau distillée. L'urine émise durant la période de veille, qui provient des manifestations vitales, correspondant à la période de sommeil serait 2 fois plus toxique que l'urine émise pendant la période de sommeil, qui correspond aux manifestations vitales de la période d'activité. La première jouirait de propriétés narcotiques et la seconde de propriétés convulsivantes. Le mélange de ces deux urines de la veille et du sommeil serait moins toxique que la somme de la toxicité de chacune d'elles prise séparément.

Enfin, l'extrait sec des urines repris par l'eau, après avoir été débarrassé par l'alcool absolu des parties solubles dans ce liquide, serait capable, lorsqu'on l'injecte dans les veines des lapins, de produire du myosis, des convulsions et de l'hypothermie, tandis que les parties solubles dans l'alcool provoqueraient la somnolence, le coma, la salivation.

Depuis les expériences de MM. Feltz et Ritter, d'une part, et de M. Bouchard, d'autre part, de nombreux travaux ont été publiés sur la question.

Nous les divisons en deux groupes, l'un relatif aux urines normales, l'autre relatif aux urines pathologiques.

Premier groupe. — Recherches sur les urines normales

Rusconi. — Toxicité de l'urine humaine. *Gaz. d'ospit.*, n° 75, 1886.

Charrin et Roger. — Toxicité urinaire des divers animaux. C. R. Soc. de biologie, 1886-1887.

La toxicité de l'urine varie d'un animal à l'autre. Elle dépend du régime alimentaire.

Le jeûne, le régime lacté ont aussi une influence très marquée sur ces variations.

Errera (de Bruxelles). — *Revue scientifique*, 3e série, 1887, p. 205. Il s'efforce, par l'étude de la toxicité urinaire, d'établir que le sommeil est le résultat d'une auto-intoxication.

Favelier. — Thèse de Lyon, 1887. Il s'occupe de la toxicité urinaire des enfants.

Raphael et Dubois. — C. R. Soc. de biologie, 6 avril 1889. Ils combattent la théorie d'Errera.

Lipari. — Congrès de Milan, 1891. Sulla tossicità dell' urina.

Banal. — Thèse de Montpellier, 1890. Il s'occupe de la toxicité urinaire aux différents âges de la vie.

Mairet et Bosc. — C. R. Soc. de biologie, 1890 et 1891. Ils trouvent que la dose d'urine normale qui tue un kilogramme d'animal est supérieure à celle employée par M. Bouchard. Nous avons trouvé des résultats analogues, mais pour eux les différences qu'ils obtiennent tiendraient aux différences de vitesses d'injections employées.

Le Noir. — Revue générale de la toxicité de l'urine normale. *Gaz. des hôpitaux*, 1892, p. 1321.

Guinard. — C. R. Soc. de biologie, 1893. Il étudie la toxicité des urines normales de l'homme et des mammifères domestiques en employant de très faibles vitesses d'injection.

Godard et Slosse. — Toxicité urinaire des chiens éthyroïdés. *Journal de méd. clin. et pharmacologique*. Bruxelles, 1893, p. 417 et 431.

Laulanié. — Toxicité des urines après la thyroïdectomie double chez le chien. C. R. Soc. de biologie, 1894.

Charrin. — Poisons de l'organisme. Poisons de l'urine. Encyclopédie des aides mémoires. Section du biologiste, 1893.

Marette et Lapicque. — C. R. Soc. de biologie, 1894, p. 593.

Marette. — Variations physiologiques de la toxicité urinaire. Thèse de Paris, 1894.

Deuxième groupe. — Recherches sur les urines pathologiques

Les recherches entreprises sur la toxicité des urines pathologiques sont très nombreuses, nous les classerons non d'après les dates, mais d'après la nature du sujet traité.

Nous trouvons dans ce groupe :

1° *Maladies infectieuses :*

Gautier,-Pouchet, Bouchard, Griffiths, etc. — Voir aux alcaloïdes, p. 34.

Bonardi. — Richerche sulla tossicità delle orine in alcune malattie infettive. *Riv. gen. ital. di. clin. med.*, Pisa, 1890, p. 187 ou *Riv. clin.*, Milano, 1890, p. 389-407.

Boinet. — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines dans la pneumonie palustre, le mal de Bright, l'endocardite rhumatismale. *Gaz. hebdomadaire des sciences de Montpellier*, 1890, p. 49.

Roger. — Note sur le pouvoir thermogène des urines. C. R. Société de biol., 1893, p. 633.

2° *Tuberculose :*

Charrin et Le Noir. — Propriétés vaso-dilatatrices des urines de tuberculeux. C. R. Soc. de biol., 1893, p. 769.

3° *Variole :*

Auché et Jonchères. — Toxicité urinaire dans la variole. C. R. Société de biol., 1894, p. 862.

4° *Impaludisme :*

Roques et Lemoine. — Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme. *Revue de médecine*, 1890, p. 926-935.

Brousse. — Toxicité des urines des paludéens.

5° *Pneumonie :*

ROGER et GAUME. — Toxicité urinaire des pneumoniques. C. R. de la Soc. de biol., 1887.

Urologie de la crise pneumonique. *Revue de médecine,* 1889.

6° *Tétanos :*

JANSON. — Urinens toxicitet vid urami, tetani och tetanus traumaticus. Stockholm, 1893, p. 62-64.

7° *Processus suppuratifs :*

NANNOTTI et BACIOCCHI. — Recherches sur les micro-organismes et la toxicité des urines chez les sujets atteints de processus suppuratifs. *Riforma medica,* 16 août 1892, p. 424-430.

8° *Urines pathologiques non fébriles :*

FELTZ. — Essai expérimental sur le pouvoir toxique des urines pathologiques non fébriles. C. R. Acad. des sciences. Paris, 1887.

EHRMANN. — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines pathologiques. Thèse de Nancy, 1887.

MAIRET et BOSC. — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines pathologiques. *Montpellier méd.*, 1891, p. 346-350.

9° *Lèpre :*

FISICHELLA. — Sulla tossicità dell' urina lebbrosi. *Riforma medica,* Napoli, 1893, p. 3, 250 et 364.

10° *Cancer :*

GAUDIER et HILT. — Recherches sur la toxicité urinaire chez les cancéreux. C. R. Soc. de biol., 1894, p. 822.

11° *Albuminurie :*

TESSIER et ROQUES. — Nouvelles recherches sur la toxicité des urines albumineuses. C. R. Acad. des sciences, 1888, p. 272-275.

12° *Epilepsie :*

Deny et Chouppe. — Note sur le pouvoir toxique de l'urine dans l'épilepsie. C. R. Soc. de biologie. Paris, 1889, p. 687-689.

Voisin (J.) et Peron. — Recherches sur la toxicité urinaire chez les épileptiques. *Arch. de neurologie*, Paris, 1892, p. 178-202.

Féré. — Note sur la toxicité des urines des épileptiques. C. R. Soc. de biologie. Paris, 1893, p. 743.

13° *Hystérie :*

Bosc. — Formule urinaire complète de l'attaque d'hystérie. C. R. Soc. de biologie, 1892, p. 723-727.

14° *Aliénation mentale :*

Mairet et Bosc. — Recherches sur la toxicité des urines des aliénés. C. R. Soc. de biologie, 1891, p. 716-719.

Chevalier-Lavaure. — Des auto-intoxications dans les maladies mentales. Contributions à l'étude de la folie. Thèse de Bordeaux, 1890.

Régis et Chevalier-Lavaure. — Des auto-intoxications dans les maladies mentales. Congrès des médecins aliénistes, session de la Rochelle, 1893.

15° *Maladies du cœur :*

Ducamp. — Recherches sur la toxicité urinaire chez les cardiaques. *Montpellier méd.*, 1891, p. 293-305.

16° *Maladies du foie :*

Surmont. — De la toxicité urinaire dans les maladies du foie. *Arch. de méd.*, fév. et mars 1892, et C. R. Soc. de biol., 16 janv. 1892.

17° *Troubles gravido-cardiaques :*

Bar et Renon. — De la toxicité du sang et de l'urine chez une femme atteinte de troubles gravido-cardiaques. C. R. Soc. de biol., 1894, p. 598.

18° *Travail de l'accouchement :*

Goria. — La tossicità delle urine prima e dopo il travaglio del parto. Raccoglitore med. Forli, 1892, p. 429 et 441.

19° *Eclampsie* :

Tarnier et Chambrelent. — Recherches sur l'auto-intoxication éclamptique. C.-R. Soc. de biol., 1892.

20° *Anémie* :

Picchini et Canti. — Toxicité des urines dans quelques cas d'anémie. Morgagni, août 1893.

21° *Inanition* :

Ajello. — Il ricambio materiale e la tossicità dell' urina nell' inanizione dell' uomo. *Riforma med.* Napoli, 1893, p. 2, 542 et 545.

22° *Application au diagnostic et au traitement des maladies* :

Semmola. — Remarks on the toxicity of the urine considered as a guide to the diagnostic and treatment of disease. *Brit. M. J.*, London, 1891, p. 640.

On voit, en résumé, que l'étude de la toxicité urinaire est passée par plusieurs phases caractéristiques. La question posée en 1822 par Ségalas et Vauquelin est d'abord mise en doute par leurs contemporains. Pour eux, l'urine n'est pas toxique, mais elle contient un principe, dont l'accumulation dans l'économie entraîne une auto-intoxication, l'urémie. Tous leurs efforts concourent à la séparation de ce principe.

Il en est ainsi jusqu'en 1878, époque à laquelle les travaux de MM. Feltz et Ritter apportent des faits irrécusables démontrant la toxicité des urines normales, mais ils attribuent encore à la potasse contenue dans les urines normales la toxicité de ces urines.

M. Bouchard, à partir de 1883, prenant le lapin comme réactif physiologique, confirme le fait de la toxicité des urines prises en totalité, étudie, non seulement les variations de la toxicité des urines normales sous l'influence du sommeil, de l'activité musculaire, du régime alimentaire, de l'air comprimé, mais encore les variations de cette toxicité dans quelques urines pathologiques.

Depuis, les recherches sur cette dernière question se sont multipliées. Leur intérêt réside dans l'application que l'on peut en faire au diagnostic et au traitement des maladies.

Notre attention s'est portée sur un phénomène signalé par Ségalas et Vauquelin, comme accompagnant les injections intra-veineuses d'urines, phénomène qui a été complètement négligé par leurs successeurs.

Nous voulons parler de la formation des caillots dans l'appareil circulatoire des animaux injectés.

Depuis Ségalas et Vauquelin, on a négligé de rechercher si l'introduction d'urines dans l'appereil circulatoire d'un animal ne modifiait pas la constitution du sang de façon à le rendre impropre à la vie avant que tout le milieu intérieur (sang et lymphe de l'animal) ne fût saturé de poisons urinaires, comme l'est en réalité le malade atteint d'urémie.

L'urine injectée est-elle un poison du sang ou un poison de l'économie tout entière? Voilà la question qu'on a laissée dans l'ombre.

Les globules rouges sont-ils dissous? Les cellules vivantes, endothélium et globules blancs, ont-elles leurs fonctions suspendues?

Il peut en être ainsi et plusieurs faits autorisent même à admettre que les fonctions de ces deux variétés d'éléments sont rapidement altérées, s'il est vrai que les globules rouges, au contact de certains liquides, laissent échapper leur hémoglo-

bine (Hayem) (1) et s'il est vrai que les globules blancs sécrètent un ferment coagulant le sang (théorie de la coagulation du sang), car les moyens qui empêchent justement ces deux actions si nuisibles pour l'économie de se produire retardent en même temps la mort. C'est ainsi que l'eau salée, qui retarde l'altération du globule rouge, est de beaucoup moins toxique que l'eau distillée, qui active, au contraire, cette altération; c'est ainsi encore que l'extrait de têtes de sangsues, qui rend le sang incoagulable pendant plusieurs heures, en agissant peut-être sur le globule blanc, abaisse notablement aussi la toxicité apparente de certaines urines.

Il s'ensuit que le chiffre qui représente la toxicité apparente des urines doit être abaissé dans certains cas et que ce qu'on a appelé coefficient uro-toxique des urines n'est souvent qu'une sorte de coefficient uro-coagulant de ces urines, comme nous le verrons dans le cours de ce travail. Ces expressions demandent quelques explications.

Les urines que l'on examine proviennent de sujets qui ont un certain poids, qui en 24 heures fournissent une certaine quantité d'urine et qui émettent des urines d'une certaine qualité.

Pour avoir des résultats comparables, M. Bouchard définit le coefficient de toxicité : la quantité de matière toxique que l'unité de poids d'un sujet donné produit dans l'unité de temps. Le coefficient uro-toxique d'un individu sera donc le nombre d'urotoxies fabriquées en 24 heures par un kilogramme d'individu.

M. Bouchard a trouvé comme valeur numérique des coefficients uro-toxiques des chiffres trop forts, car il a négligé de rendre le sang incoagulable, de telle sorte que le lapin injecté

(1) Hayem, C. R. Académie des sciences, 25 février 1889, p. 415.

meurt, non seulement par suite de la toxicité des urines, mais encore et peut-être uniquement par suite de la coagulation du sang.

Nous sommes, par suite, amené à modifier la définition de l'urotoxie et à dire que l'urotoxie est la quantité de matière toxique qui tue un kilog. d'animal vivant, sans amener la coagulation de son sang.

L'urotoxie ainsi définie, la définition du coefficient uro-toxique ne change pas, nous l'appellerons le coefficient *uro-toxique vrai*.

L'objet de notre thèse est la détermination des *coefficients uro-toxiques vrais*.

De plus, nous pensons que le coefficient uro-toxique de M. Bouchard, que l'on peut appeler *coefficient uro-toxique apparent* par opposition au *coefficient uro-toxique vrai*, est une sorte de *coefficient uro-coagulant*, c'est-à-dire un nombre représentant la quantité de matière coagulante que l'unité de poids d'un sujet donné produit dans l'unité de temps.

Nous regrettons de n'avoir pu étendre nos recherches à toutes les urines pathologiques qui ont fait le sujet de travaux antérieurs pour obtenir la confirmation complète du fait que nous avançons.

Nous avons étudié les urines de cancéreux et les urines de personnes atteintes de phlébites.

Nous nous proposons de poursuivre ultérieurement ces recherches sur d'autres urines pathologiques, entre autres sur les urines pathologiques d'individus atteints de néoplasmes autres que les cancers. Nous comparerons les effets obtenus avec les urines d'individus atteints de néoplasmes malins, cancers, sarcomes, aux effets obtenus avec les urines d'individus atteints de néoplasmes bénins, fibromes, etc.

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE ET APPAREILS D'ÉTUDES

Les injections au moyen de seringues sont aujourd'hui à peu près abandonnées, écrivent MM. Joffroy et Servaux dans leur excellent travail sur la toxicité des alcools (1) et presque tous les expérimentateurs suivent la technique indiquée par M. Bouchard et ses élèves (2). Ils emploient l'appareil de Roger, dans lequel le liquide est poussé dans le système circulatoire par la force élastique de l'air comprimé à l'aide d'une poire de caoutchouc.

L'interposition d'un gaz élastique et très compressible constitue un progrès sur la seringue, dans laquelle la pression s'exerce directement et intégralement sur les liquides à injecter, qui sont très peu compressibles de par leur nature. Mais cette pression, ajoutent MM. Joffroy et Servaux, varie malheureusement à chaque instant et dans des proportions assez notables, ce qui donne des vitesses d'injections différentes suivant l'instant considéré; variations capables, comme ils l'ont vérifié, de vicier les résultats.

Le siphon employé par d'autres expérimentateurs, entre autres par M. Voisin (3), est également défectueux, car d'une part, la pression varie et diminue à mesure que le liquide

(1) Joffroy et Servaux, *Archives de méd. exp. et d'anat. path.*, 1895.

(2) Roger, La technique des injections intra-veineuses. *Presse méd.*, 13 janv. 1894.

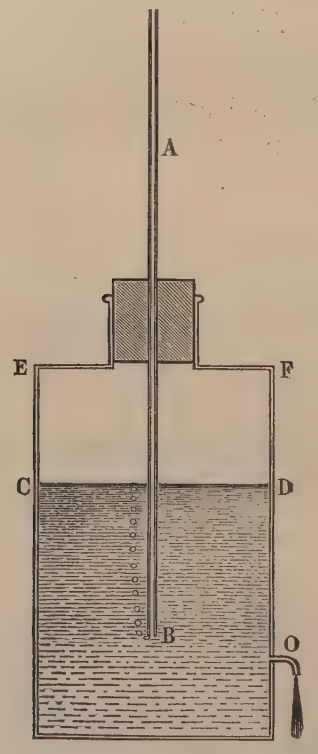
(3) Voisin, Congrès des aliénistes de la Rochelle, 1893. *Arch. de neurologie*, 1893.

s'écoule, et, d'autre part, la vitesse de l'injection demeure inconnue.

MM. Joffroy et Servaux, pour obtenir une pression d'injection constante, ont utilisé le flacon de Mariotte déjà appliqué aux injections de sérum artificiel par M. Mailliu (1) dans le laboratoire de M. Jolyet.

Description du flacon de Mariotte. — Le flacon de Mariotte est employé dans les laboratoires pour obtenir un écoulement de liquide avec une vitesse constante (2).

Un flacon plein d'eau (fig. 1) est fermé par un bouchon que traverse le tube AB, également rempli de liquide. Lorsque l'on ouvre l'orifice O, le liquide s'écoule avec une vitesse due à la distance de l'orifice au niveau du liquide dans le tube AB. La hauteur du flacon est inférieure à la hauteur du baromètre à eau; tant que le niveau de l'eau dans le tube est au-dessus du point B, le flacon reste plein de liquide; ce liquide est maintenu par la pression de l'atmosphère.



Lorsque le liquide arrive dans le tube au point le plus bas B, l'écoulement commence dans le flacon, et comme la pression du liquide du flacon au point B est inférieure à la pression atmosphérique, l'air pénètre par la partie inférieure du

(1) Mailliu, Des injections intra-veineuses salines comme traitement de l'anémie aigue. Thèse de Bordeaux, 1891.

(2) Moutier, Cours abrégé de physique, 1886, p. 384.

tube et monte dans le flacon. A chaque instant la pression de l'air rentré dans le flacon, augmentée de la pression du liquide du flacon au-dessus du point B, fait équilibre à la pression atmosphérique qui s'exerce sur ce point.

Le liquide s'écoule alors par l'orifice avec une vitesse constante qui dépend de la distance de l'orifice à l'extrémité inférieure du tube B.

En réalité, l'air rentre par bulles dans le flacon, de sorte que la pression est légèrement variable au niveau de l'orifice; la veine liquide, au lieu de présenter une figure invariable, éprouve des pulsations qui correspondent au passage de l'air. Mais si l'on néglige ces variations de pression, qui sont d'ailleurs très faibles, le liquide s'écoule avec une vitesse constante. Du reste, si l'écoulement se produit dans un tube de caoutchouc, le tube élastique donne un écoulement continu et régulier, c'est-à-dire qu'il a transformé, par suite de l'élasticité de ses parois, le mouvement intermittent qu'il avait reçu comme l'a démontré M. Marey.

Si la vitesse d'écoulement du liquide est constante, il n'en est pas de même de la vitesse de rentrée de l'air dans le flacon.

Supposons le flacon cylindrique; désignons par S la section intérieure, par L la distance de l'extrémité inférieure du tube B à la partie supérieure du vase EF, et comptons le temps à partir de l'instant où l'écoulement devient constant.

Si o est la section de l'orifice par lequel s'écoule le liquide, v la vitesse d'écoulement du liquide, le volume liquide écoulé ou la dépense pendant le temps t est ovt; le niveau du liquide dans le flacon est en CD, à une distance CE égale $\frac{ovt}{S}$. Le volume écoulé EFCD est remplacé par de l'air à une pression égale à la pression atmosphérique diminuée de la pression exercée par le liquide du flacon au-dessus du point B. Désignons par H la pression atmosphérique évaluée en colonne

du liquide; l'air rentré dans le flacon occupe le volume ovt à la pression.

$$H-\left(L-\frac{ovt}{S}\right)$$

Cette masse d'air occupe dans l'atmosphère un volume V, à la pression H, donnée par la loi de Mariotte :

$$\frac{V}{ovt}=\frac{H-\left(L-\frac{ovt}{S}\right)}{H} \qquad \text{d'où } V=ovt\left(1-\frac{L}{H}+\frac{ovt}{SH}\right)$$

En désignant par a et b deux quantités constantes, toutes deux positives, le volume d'air atmosphérique rentré au bout du temps t, s'exprime en fonction du temps par la relation : $V = at + bt^2$.

Cette retation est identique à la précédente car

$$a=ov\left(1-\frac{L}{H}\right) \qquad \text{et } b = ov \times \frac{ov}{SH} = \frac{(ov)^2}{SH}$$

Au bout du temps t' supérieur à t, le volume d'air atmosphérique V' rentré dans l'appareil est :

$$V'=at' + bt'^2$$

La vitesse moyenne de rentrée de l'air dans l'intervalle de temps t'—t est :

$$\frac{V'-V}{t'-t} = a+b\,(t'+t)$$

La vitesse de rentrée de l'air à l'instant t est la limite vers laquelle tend la vitesse moyenne lorsque l'intervalle de temps t'—t tend vers zéro :

$$\text{Lim}\left(\frac{V'-V}{t'-t}\right) = a+2bt$$

Ainsi la vitesse de rentrée de l'air croit proportionnellement au temps. Lorsque la vitesse d'écoulement du liquide V est très petite, la quantité b est alors très petite et on peut regarder la vitesse de rentrée de l'air comme sensiblement constante.

Si la vitesse est au contraire assez grande, on dresse des tables. Ces tables montrent que la vitesse est toujours la même, toutes choses égales d'ailleurs, pour un point déterminé du liquide au-dessus du point B.

Cet appareil présente en réalité un grand inconvénient : le gros diamètre du flacon employé ne permet qu'une graduation grossière.

MM. Joffroy et Servaux ont essayé de tourner la difficulté. Ils ont déduit la quantité de liquide écoulé du nombre de bulles d'air entrées dans le flacon et ils ont contrôlé le chiffre obtenu en déterminant l'augmentation de poids de l'animal (déjections comprises).

Cette méthode ne nous semble pas très pratique. Elle demande une surveillance trop soutenue pour compter les bulles d'air. La détermination du poids de l'animal n'est pas susceptible d'une grande précision. On ne peut tenir compte de la perte de poids produite par l'évaporation pulmonaire, par la salivation. Les urines émises par l'animal ne sont jamais recueillies en totalité et les déjections solides ou demi-solides ne sont pas commodes à peser.

Nous ferons remarquer que MM. Joffroy et Servaux n'ont pas essayé de pratiquer leurs injections à une température constante.

Nous pensons avoir été plus heureux que nos devanciers en imaginant un appareil qui supprime tous ces inconvénients. Cette bonne fortune tient peut-être à ce que nous ne connaissions pas encore, au moment où nous avons commencé nos expériences, le travail de MM. Joffroy et Servaux.

Nos expériences sont surtout des expériences comparatives. Pour donner une plus grande valeur à ces expériences nous avons cherché à réaliser des conditions expérimentales aussi identiques que possible.

Les lapins injectés avaient à peu près le même poids. Ils étaient soumis au même régime pendant huit jours au moins avant d'être injectés. Ils ont été nourris avec des choux et du son.

Certains expérimentateurs ont adopté la vitesse de 10 cc. à la minute ; ce sont les plus nombreux ; parmi eux se trouvent MM. Bouchard, Charrin et Roger; d'autres ont adopté la vitesse de 6 cc., d'autres la vitesse de 4 cc. et même de 2 cc., sans d'ailleurs tenir compte du poids de l'animal. La vitesse adoptée pour les lapins de 1 kilogr. ne différait pas de la vitesse d'injection pour un lapin de 2 kilogrammes, bien que les divers expérimentateurs soient d'accord pour recommander le choix des lapins de 2 kilogrammes. En réalité le poids des lapins employés a varié de 1,000 à 3,000 grammes, c'est-à-dire du simple au triple.

On comprend que la capacité de l'appareil circulatoire variant avec le poids de l'animal, ce n'est pas se placer dans des conditions expérimentales comparables que d'employer la même vitesse d'injections pour des animaux de poids aussi différents.

Nous avons adopté la vitesse de 10 cc. préconisée par M. Bouchard pour un lapin de 2,000 grammes, parce que, c'est sur cette vitesse qu'on a le plus expérimenté et que voulant exécuter des expériences de contrôle, nous voulions partir de la base la mieux établie.

Désireux de tenir compte du poids de l'animal, nous n'avons employé cette vitesse de 10 cc. que pour des lapins d'un poids donné, du poids de 2,000 grammes. Pour des lapins d'un poids

différent, la vitesse d'injection a été calculée proportionnellement au poids, de telle sorte que la vitesse soit de 1/2 cc. par 100 grammes.

Nous ajouterons que si la température du liquide injecté semble être de peu d'influence lorsqu'elle varie dans de certaines limites, il n'en est pas moins important de pratiquer ces injections à une température constante de 37 à 38 degrés pour prétendre à des résultats comparables.

Pour cela, il ne suffit pas de porter le liquide à la température initiale de 39°, comme beaucoup d'expérimentateurs l'ont écrit; il faut encore maintenir ce liquide à la température indiquée, car le refroidissement est rapide et peut s'élever à plus de 20° dans l'espace de quelques minutes.

DESCRIPTION DES APPAREILS

Les appareils qui nous ont servi à exécuter nos expériences se composent de deux parties essentielles :

1° L'appareil servant à fixer le lapin.

2° L'appareil servant à pratiquer l'injection.

Appareil fixateur. — Pour immobiliser l'animal, nous avons employé la planchette classique de Czermak munie de son mors et de ses quatre attaches pour les pattes. Une boîte en tôle à fond incliné recevait la planchette. Les matières fécales restaient dans la boîte, tandis que l'urine, en vertu de l'inclinaison donnée au fond, se réunissait dans la partie la plus déclive, et, de là, s'écoulait par une ouverture dans un vase gradué (Voir la planche).

L'immobilisation de l'animal dans une boîte réunit le double avantage de permettre d'effectuer seul une injection intraveineuse et de se rendre compte à chaque instant de la quantité d'urine émise par le lapin.

Appareil injecteur. — Il devait réaliser quatre conditions :

1° Maintenir le liquide injecté à une température constante;

2° Laisser écouler son contenu à une vitesse constante;

3° Permettre de mesurer facilement cette vitesse;

4° Permettre de changer cette vitesse et de lui donner au début ou au cours de l'expérience une nouvelle valeur.

1° Nous avons obtenu une température constante en nous servant d'un réfrigérant en verre que nous avons transformé pour la circonstance en réchauffeur. Ce réfrigérant se composait d'un serpentin et d'une enveloppe de verre cylindrique formant avec ce dernier une enceinte close. Dans le serpentin circulait le liquide à injecter (voir la planche), tandis que le serpentin était plongé dans une grande masse d'eau chaude contenue dans l'enceinte.

La température de cette eau était donnée par un thermomètre placé à demeure dans la spirale du serpentin. Enfin, l'eau de l'enceinte pouvait être renouvelée de temps en temps, grâce à deux ouvertures ménagées à des hauteurs différentes dans l'enveloppe de verre. On introduisait l'eau chaude par le bas et l'eau refroidie s'échappait par l'ouverture supérieure. L'eau chaude, en s'élevant, brassait le liquide à la façon d'un agitateur.

Pour atténuer le refroidissement du liquide durant le parcours qu'il effectue depuis le serpentin jusqu'à son entrée dans la veine, nous avons diminué la longueur du trajet à effectuer autant que nous l'avons pu. Nous avons choisi, pour relier le serpentin à l'aiguille à injection, un tube de caoutchouc épais et de faible calibre et nous l'avons entouré d'une bande de flanelle. La nécessité du dessin nous a obligé à donner à ce tube une longueur beaucoup plus grande qu'elle ne l'est en réalité. La pince qui fixe l'aiguille à injection à l'oreille n'a pas été représentée.

La capacité du tube n'était d'ailleurs que de 6 cc. et aucune vitesse par minute n'ayant été inférieure à ce chiffre, le refroidissement ne pouvait s'exercer que pendant moins d'une minute.

Bien plus, nous avons déterminé par l'expérience quelle était la température du liquide à sa sortie de l'aiguille pour une température donnée du réfrigérant. Nous avons reconnu que le refroidissement variait suivant la température du laboratoire et variait surtout suivant la vitesse d'écoulement.

Mais la température du laboratoire étant peu variable par suite de son mode de chauffage (chauffage à l'air chaud) oscillait autour de 15°. Dans ces conditions, nous avons trouvé que pour une vitesse donnée d'écoulement, la différence de température pouvait être résumée par le tableau suivant :

Vitesse d'écoulement à la minute	Température de l'enceinte	Température du liquide injecté	Refroidissement
13 cc.	40°	39°	1°
10 cc.	40°	38°	2°
9 cc.	40°	37°	3°
8 cc.	40°	36°	4°
7 cc.	40°	35°	5°
6 cc.	40°	34°	6°
5 cc.	40°	32°	8°
3 cc.	40°	30°	10°
1,5 cc.	40°	26°	14°

Dès lors, pour injecter le liquide à la température de 37°, nous portions l'eau de l'enceinte à 40° pour une vitesse de 9 cc. à la minute, à 38° pour une vitesse de 13 cc. et à 42° pour une vitesse de 7 cc. à la minute, etc. Le liquide injecté se trouvait alors à la température constante de 37°.

2° Pour obtenir une vitesse constante dans l'écoulement du liquide à injecter, nous nous sommes servi non du flacon de

Mariotte mais d'un tube que nous appellerons tube de Mariotte, car il repose sur le même principe que le flacon de Mariotte.

Ce tube de verre cylindrique B, long d'un mètre environ, était gradué en 1/2 cc. et comportait 350 divisions. Il a été muni à ses deux extrémités de deux bouchons en caoutchouc. Le bouchon placé à l'extrémité inférieure du tube et percé d'un seul trou laissait écouler le liquide comme la tubulure latérale du flacon de Mariotte. Le bouchon placé au contraire à l'extrémité supérieure du tube gradué était percé de deux trous.

L'un de ces trous livrait passage à un tube de verre A, cylindrique, très long et de très faible diamètre (voir la pl.).

C'est ce tube qui, en plongeant presque jusqu'au fond du tube gradué B, transformait celui-ci en flacon de Mariotte.

L'autre trou était destiné à recharger l'appareil en cours d'expérience, avec le liquide à injecter sans que pour cela l'écoulement fût interrompu ou que la pression fût modifiée grâce à une petite manœuvre que nous décrirons plus loin.

Pour recharger l'appareil, ce trou était muni d'une canule métallique en forme de T ; on en trouve de semblables dans tous les flacons à benzine des thermo-cautères de Pâquelin.

Cette canule est formée par deux tubulures juxtaposées mais indépendantes l'une de l'autre, aussi bien dans la partie horizontale que dans la partie verticale (voir la planche).

De sorte que le liquide à introduire dans l'appareil peut passer par l'une des tubulures tandis que l'air s'échappe facilement par l'autre et n'arrête nullement l'introduction du liquide.

De plus, pour que la colonne d'air, en s'échappant, n'entraînât avec elle aucune goutte de liquide, la prise d'air a été reportée un peu plus haut que la sortie de ce liquide.

Enfin, un robinet en verre était adapté à chacune des tubulures par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc épais. Ces

robinets R et R' transformaient l'appareil en vase clos ou bien le mettaient en communication d'une part avec l'air extérieur, d'autre part, avec un entonnoir E fixé à demeure sur le tube gradué et destiné à introduire facilement dans le tube le liquide à injecter (voir la planche).

Manœuvre des robinets et de l'appareil pour le recharger de liquide en cours d'expérience. — On introduit avec un ballon jaugé, de 100 cc. par exemple, une quantité déterminée du liquide à injecter dans l'entonnoir E; on note la hauteur à laquelle se trouve l'extrémité inférieure du tube intérieur A, à l'aide d'un repère, d'une échelle graduée, par exemple ; on ouvre les deux robinets. Le liquide passe de l'entonnoir E dans le tube gradué B.

Il suffit alors, pour empêcher des variations de vitesse du liquide injecté, d'abaisser l'appareil tout entier, de façon que le niveau du liquide introduit dans le tube gradué B ne fonctionnant plus comme flacon de Mariotte, reste constamment au niveau du point de repère.

Lorsque tout le liquide a été introduit, on ferme les deux robinets. Le niveau du liquide baisse surtout rapidement dans le tube intérieur A, on relève alors l'appareil de façon que le niveau du liquide dans le tube intérieur A reste encore constamment au niveau du point de repère.

Il arrive un moment où les bulles d'air s'échappent de nouveau. L'opération est terminée, elle n'a pas duré plus d'une minute et la vitesse d'injection n'a pu varier. Le tube fonctionne de nouveau comme flacon de Mariotte.

Graduation de l'appareil. — L'addition du tube intérieur A dans le tube gradué B a changé la graduation de ce dernier. Il faut effectuer des corrections. Pour cela, les deux tubes A et B étant bien cylindriques, il suffit de déterminer la nouvelle valeur d'une division du tube B.

A cet effet, on laisse écouler dans un ballon jaugé de 100 cc., par exemple, une quantité déterminée de liquide. On a noté avant et après l'opération, à l'aide des divisions du tube B, la longueur qu'occupait ce volume de liquide dans le tube B.

Dans notre appareil, cette longueur correspondait à 218 divisions, d'où une division de 1 cc. du tube gradué vaut $\frac{100}{218}$ de cc.

3° et 4° Pour permettre de mesurer facilement cette vitesse et de la modifier au gré de l'expérimentateur, si le besoin s'en faisait sentir, de façon à l'amener rapidement à une autre valeur donnée constante, nous avons suspendu notre appareil à une poulie fixe, à l'aide d'un contrepoids approprié.

La corde soutenant le contrepoids servait de fil à plomb et le tube gradué B, forcé de glisser à frottement doux à l'aide de deux petits anneaux de fil le long de cette corde, était forcément vertical. Nous avons déjà dit qu'une échelle permettait de repérer les différentes positions du tube gradué. Les déplacements rapides de tout l'ensemble devenaient ainsi très faciles à exécuter et cela de la quantité voulue.

Restait le point important de la détermination de la vitesse d'écoulement. Les bulles qui s'échappaient de l'extrémité inférieure du tube intérieur A étaient si régulières et si exactement espacées les unes des autres que nous n'avons pas hésité à nous servir de ce fait pour apprécier la rapidité de l'écoulement (1).

D'après ce que nous avons dit pp. 53 et 55, la vitesse de rentrée de l'air s'accroît progressivement pour une vitesse donnée d'écoulement. Il s'ensuit que le nombre des bulles ou leur volume doit aussi varier progressivement. Mais ces variations sont toujours les mêmes pour une même hauteur du liquide

(1) Le tube A doit être absolument cylindrique, son extrémité inférieure coupée à pans verticaux et bien rodée. Un tube effilé ne donne pas de bons résultats.

dans le tube B; il est donc facile d'en tenir compte en déterminant les vitesses d'écoulement vers les mêmes régions du tube.

Il n'est pas aussi commode de tenir compte des variations de vitesse et de volume que subissent les bulles gazeuses suivant la rapidité de l'écoulement.

Cependant, comme ces variations sont faibles, il suffit de dresser une table empirique, elle donne des renseignements suffisamment exacts pour la pratique.

Nous avons ainsi constaté que diverses séries de 100 bulles avaient à peu près le même volume; lorsque la vitesse d'injection oscillait autour de 10 cc. à la minute, 100 bulles occupaient en moyenne 22 divisions du tube gradué B, c'est-à-dire 10 cc. Nous pourrons donc prendre comme volume réel du liquide de ces 22 divisions 10 cc., puisque B forme non un canal mais un espace annulaire. Chaque bulle a donc un volume d'environ un dixième de centimètre cube.

En comptant le nombre des bulles échappées toutes les vingt secondes, on déduisait avec la table la vitesse d'injection.

Si la vitesse trouvée ne correspondait pas à la vitesse voulue, nous élevions ou abaissions l'appareil jusqu'à ce que nous l'eussions obtenue; ce qui se faisait sans difficulté. L'échelle nous était d'ailleurs d'un grand secours, car elle nous indiquait à l'avance le point où il fallait placer le tube de Mariotte.

Les lectures pratiquées directement sur le tube gradué et comparées avec la durée de l'expérience confirmaient de temps en temps ces données et nous assuraient de la bonne marche de l'opération. La régularité de l'injection était remarquable. Aussi, dans nos expériences, nous sommes-nous contenté d'indiquer la vitesse avec laquelle nous avons fait nos injections; nous aurions cru faire double emploi en relatant la durée de chaque expérience. De plus, le nombre de centim. cubes injectés, divisés par la vitesse d'injection, peut indiquer en minutes le moment précis où tel symptôme s'est produit.

Pour compléter notre description, nous ajouterons qu'un tube de caoutchouc de faible diamètre muni d'un robinet en verre réunissait les extrémités inférieures de l'appareil à injection et du serpentin.

Au point le plus bas de l'appareil, une tubulure de verre en T munie d'un robinet de vidange sur sa branche verticale permettait de nettoyer l'appareil.

Un tube déjà décrit reliait l'extrémité supérieure du serpentin à un porte-aiguille de canule de Pravaz (Voir la planche).

Ce porte-aiguille se composait d'une partie arrondie en olive pour recevoir le tube de caoutchouc et d'une partie conique pour recevoir les canules-aiguilles de Pravaz. Cette disposition était très commode pour changer les aiguilles.

Ces aiguilles doivent être un peu plus grosses et un peu moins effilées que les aiguilles ordinaires.

Manuel opératoire. — A l'exemple de M. Bouchard, nous avons choisi le lapin pour nos expériences. C'est un animal très répandu, d'un prix de revient peu élevé. La veine marginale postéro-externe de son oreille, facile à trouver, saillante, dépourvue de valvules, se laisse facilement pénétrer dans toute sa longueur par une canule-aiguille de Pravaz.

Chaque fois nous avons neutralisé les urines par le carbonate de soude, nous les avons soigneusement filtrées et nous les avons injectées à la température constante de 37 degrés.

Le lapin était pesé, le poil qui cache la veine marginale était coupé sur une étendue de 5 à 6 centimètres. L'appareil porté à la température voulue, 40 degrés environ, était rempli avec le liquide à injecter. Puis on fixe le lapin sur la planchette, on laisse échapper de la canule à injection une certaine quantité de liquide refroidi, environ 6 cc., pour chasser l'air de l'aiguille, pour la réchauffer de nouveau et pour vider le tube intérieur A du flacon de Mariotte, dont la capacité est aussi de 6 cc.; on

fait la première lecture sur le tube gradué B et on introduit l'aiguille dans la veine marginale. L'opération est d'autant plus facile que l'animal s'est agité au moment où on l'a attaché, ce qui a amené une vaso-dilatation de ses veines auriculaires.

L'aiguille est donc fixée à l'oreille, on l'y maintient avec une pince légère. Puis la pince qui suspendait l'écoulement du liquide est enlevée si l'écoulement se produit au moment où on la presse. Sinon on modifie la position de l'aiguille où de l'oreille. On note l'heure et on règle en quelques secondes, suivant le poids de l'animal, la vitesse de l'injection à raison d'un demi-centimètre cube par 100 grammes d'animal.

Dès lors, l'opérateur, les deux mains libres, peut se livrer à une observation attentive et consigner sur son cahier d'expérience tous les faits dignes de remarque. L'appareil fonctionnera d'une façon absolument régulière et ne demandera qu'un peu d'eau chaude de temps en temps pour maintenir le réfrigérant à la température de 40 degrés.

Aussitôt après la mort de l'animal, on ouvre sa poitrine, on examine son cœur, ses gros vaisseaux et ses poumons, puis on recueille son sang.

Le sang des lapins a été rendu incoagulable dans une partie de nos expériences.

Nous avons mis à profit les travaux d'Haycraft (1), de Contejean (2) et de Joffroy et Servaux (3), sur le pouvoir anti-coagulant de l'extrait de têtes de sangsues. Ces auteurs, après avoir comparé les effets de ce produit aux effets du produit anti-coagulant déjà connus (peptones, chlorure de sodium, sulfate de sodium, oxalate de potassium, etc.), considèrent

---

(1) Haycraft, *loc. cit.*

(2) Contejean, C. R. Soc. de biologie, 1894, p. 832.

(3) Joffroy et Servaux, *loc. cit.*

l'extrait de têtes de sangsues comme le produit le plus efficace : la peptone n'agit pas sur le sang des lapins (Contejean); le chlorure de sodium n'empêche pas toujours les coagulations sanguines à la suite d'injections d'alcool (Joffroy) (1).

Haycraft et Contejean ont expérimenté avec l'extrait de têtes de sangsues, Joffroy et Servaux avec des macérations de têtes de sangsues dans une solution de chlorure de sodium.

Joffroy et Servaux sont même les premiers qui aient appliqué la propriété anti-coagulante de l'extrait de sangsues à la détermination de la toxicité des alcools et tout dernièrement de la toxicité du *furfurol*.

Nous avons préféré l'extrait à la macération. D'une part, l'extrait est plus facile à manipuler; d'autre part, la macération est toujours accompagnée de mucus; or, des traces de mucus au contact des urines, amènent toujours la présence de petits flocons de mucus coagulé, quelque soin que l'on prenne de filtrer les produits injectés. Il en résulte qu'une embolie est toujours à redouter.

En outre, le sang devient si visqueux lorsque le mucus est en excès, que la circulation du sang en est gênée : car avec une très petite quantité de liquide il se produit des convulsions précoces qui ne se présentent pas lorsqu'on se sert d'extrait.

La préparation de l'extrait comporte un traitement à l'alcool qui a précisément pour but la précipitation et la séparation de tout le mucus sécrété en si grande abondance par tout le revêtement cutané de la sangsue.

---

(1) Joffroy et Servaux, Considérations générales sur la recherche de la toxicité; toxicité expérimentale et toxicité vraie. *Arch. de médeciné expérimentale et d'anat. pathologique*, n. 1, p. 1, 1896.

PRÉPARATION DE L'EXTRAIT DE SANGSUES

Nous avons suivi le procédé de John Haycraft (1), modifié par Contejean (2), mais pour empêcher l'extrait de fermenter, nous avons modifié le procédé de la manière suivante : on prend 50 sangsues, on les essuie au papier buvard après les avoir bien lavées. Puis on coupe le tiers antérieur du corps et on le jette dans de l'alcool à 95°. Après 2 ou 3 jours, on filtre pour retirer l'alcool qui peut être brûlé.

Ces têtes sont coupées en menus fragments, on les sèche et on les fait macérer 12 heures environ à l'étuve à 30° dans 100 cc. d'eau chloroformée, salée à 9 gr. de chlorure de sodium pour 1000 gr. d'eau et *additionnée d'une goutte de formol* (3), on agite fréquemment. Le produit filtré peut être conservé une semaine sans perdre son énergie. Jamais il ne fermente et ne se trouble si on l'additionne de formol; tandis qu'il ne peut en être autrement si on ne prend pas cette précaution, comme cela nous est arrivé une fois, malgré le soin que nous avions eu de maintenir quelque temps nos récipients dans l'eau bouillante.

Il suffit d'employer 1 à 2 cc. par kilogramme d'animal (chien) d'après M. Contejean, pour rendre le sang incoagulable pendant plus d'une heure. Il faut injecter le produit dans les vaisseaux, l'injection de doses très fortes dans les cavités séreuses ne faisant que ralentir la coagulation. Ce liquide est inoffensif, même à des doses très élevées. Pour les lapins, il faut injecter une dose plus forte que celle indiquée par M. Conte-

---

(1) John Haycraft, *Birmingham medical review*, mai 1885, p. 193-204.

(2) Contejean, C. R. Soc. de biologie, 1894, p. 832.

(3) Le formol est inoffensif à la dose où nous l'avons injecté. Consulter à ce sujet la thèse de M. Mariot, Bordeaux, 1894 : Contribution à l'étude du formol comme antiseptique.

ean chez le chien. Il faut aller jusqu'à 10 cc. par kilogramme de lapin, surtout lorsqu'on introduit des matières qui augmentent la rapidité de la coagulation du sang, sinon la coagulation n'est retardée que dans de faibles limites.

Pour démontrer l'activité de ce produit, nous rapporterons les deux expériences suivantes : l'une appartient à M. Contejean, l'autre nous est personnelle.

Expérience de Contejean. — 30 cc. d'extrait de têtes de sangsues ayant été injectés à un chien de 4 kilogr. 250 et 25 cc. du sang de ce chien immédiatement transfusés à un deuxième du poids de 4 kilogr. 050, le sang de ce deuxième chien était encore incoagulable deux heures après la transfusion.

Expérience personnelle. — 20 cc. d'extrait de têtes de sangsues ayant été injectés à un lapin du poids de 1,500 grammes par la veine marginale de l'oreille, une demi-heure après on tue l'animal, on recueille du sang dans un verre et ce sang n'était pas coagulé trois jours après.

Dans nos expériences, pour éviter de très nombreuses manipulations, nous avons introduit l'extrait de sangsues en même temps que les premières portions de liquide à injecter, et dans nos résultats nous avons déduit la quantité d'extrait introduite du total du liquide injecté, nous basant sur ce fait déjà trouvé que la toxicité des urines était directement proportionnelle à la dilution des urines et dépendait surtout de la quantité absolue de matière toxique dissoute.

L'activité du ferment anti-coagulant ainsi préparé est si considérable qu'elle nous a suggéré l'idée de poursuivre l'étude expérimentale de la coagulation du sang.

Les propriétés anti-coagulantes qu'on trouve différenciées à un aussi haut degré dans l'appareil buccal de la sangsue, par suite de son régime alimentaire, doivent se retrouver dans d'autres cellules de l'organisme, à un degré moins marqué. Il

est même fort probable, étant donné la nécessité impérieuse pour l'organisme de conserver son sang à l'état liquide, qu'il y a certaines cellules de l'économie, situées probablement dans l'appareil circulatoire, qui jouissent aussi de la propriété de sécréter un ferment semblable à celui trouvé dans les sangsues. En effet, chaque fois qu'un vaisseau a sa couche endothéliale altérée ou qu'il en est privé, le sang se coagule à ce niveau. Dans les dilatations vasculaires anévrysmales, par exemple, le sang se coagule dans la région ou l'épithélium est absent et s'y dépose par couches successives. Dans les phlébites infectieuses, le sang se coagule encore dans les régions où les microbes ont d'abord porté leur action, c'est-à-dire sur l'endothélium qu'ils ont altéré et qu'ils ont peut-être privé de ses fonctions. D'où l'idée non absurde, *a priori*, d'attribuer à l'épithélium un rôle plus élevé que celui qu'on lui a attribué jusqu'ici et de penser à la possibilité d'une sécrétion continue quoique faible de substances anti-coagulantes par cet épithélium. Les épithéliums n'ont-ils pas, du reste, le plus souvent, une double fonction? Dans des recherches ultérieures, nous nous proposons de soumettre cette hypothèse au contrôle de l'expérience.

EXPÉRIENCES

PREMIER GROUPE D'EXPÉRIENCES

Injections intra-veineuses d'eau distillée.

Dans ce groupe d'expériences, il a été fait des injections d'eau distillée à la température constante de 37° et à la vitesse constante de un demi-centimètre cube par minute pour un poids d'animal de 100 grammes.

Ces expériences avaient un double but : d'abord, un contrôle des expériences faites précédemment sur le même sujet. Ensuite, elles devaient servir à donner une signification plus précise aux résultats obtenus dans les autres groupes d'expériences.

Expérience I. — Lapin de 2,265 grammes. Injection d'eau distillée à la vitesse constante de 11 cc. 5 à la minute. 309 cc. d'eau distillée amènent la mort, soit 136 cc. 4 par kilogramme d'animal. 98 mouvements respiratoires à la minute à 13 cc. ; tremblements à 73 cc. ; 56 mouvements respiratoires et agitation à 100 cc. ; réflexe cornéen aboli à 135 cc. et mort à 136 cc. 4. Légère défécation ; pas d'émission d'urine ni de myosis.

Autopsie : Les grosses veines pulmonaires contiennent quelques flocons de sang coagulé. Le cœur, le foie et les poumons, ne présentent rien de particulier à noter.

Mort à 136 cc. 4.

Expérience II. — Lapin de 2,010 grammes. Injection d'eau distillée à la vitesse constante de 10 cc. à la minute. 283 cc. d'eau distillée entraînent la mort, soit 140 cc. 8 par kilogramme d'animal. 80 mouvements respiratoires à la minute à 10 cc. ; défécation à 56 cc. ; convulsions toniques à 136 cc. et mort à 140 cc. 8. Pas d'émission d'urine ni de myosis.

Autopsie : Le cœur est le seul organe qui contienne des flocons de fibrine.

Mort à 140 cc. 8.

Expérience III. — Lapin de 1,950 grammes. Injection d'eau distillée à la vitesse constante de 10 cc. à la minute. 275 cc. d'eau distillée déterminent la mort, soit 141 cc. par kilogramme d'animal. 78 mouvements respiratoires par minute à 15 cc. ; tremblements à 75 cc. ; 60 mouvements respiratoires à 100 cc. ; agitation à 105 cc. ; convulsions toniques à 138 cc. ; mort à 141 cc. Pas de défécation ni d'émission d'urine ni de myosis.

Autopsie : Les cavités droites du cœur présentent un énorme caillot noir, adhérant aux parois ventriculaires. Le poumon est exsangue. Les gros vaisseaux présentent aussi des caillots, surtout au voisinage du hile pulmonaire.

Mort à 141 cc.

Ces trois expériences donnent des résultats d'une très grande concordance, si l'on remarque qu'il est fort difficile de trouver, malgré des conditions expérimentales aussi identiques que possible, deux lapins réagissant d'une façon exactement semblable à une action destructive en apparence simple.

Nous tirerons donc de nos expériences cette conclusion qu'un lapin sain du poids de 1 kilogr. est tué par une injection de 140 cc. d'eau distillée.

C'est un chiffre un peu plus élevé que celui indiqué par M. Bouchard, qui donne 122 cc., mais de beaucoup inférieur à ceux de 194 et 220 cc. indiqués par MM. Joffroy et Servaux.

Il est vrai que nous avons employé de l'eau distillée et que ces deux derniers auteurs ne parlent que d'eau pure.

En revanche, nous sommes d'accord avec MM. Joffroy et Servaux sur un fait qui nous paraît d'une importance capitale. Nous avons constaté, en effet, la présence de caillots dans l'appareil circulatoire.

Nous appellerons l'attention sur ce fait dont l'importance est autrement grande qu'une simple divergence entre des nombres relatifs à des expériences exécutées dans des conditions aussi diverses.

De plus, lorsqu'on empêche la coagulation du sang par l'addition d'extrait de têtes de sangsues et de chlorure de sodium, comme nous le verrons en relatant le dernier groupe d'expériences, on peut injecter une dose de ce liquide trois ou quatre fois plus forte.

Il est dès lors fort difficile d'admettre que l'eau distillée tue les lapins uniquement par empoisonnement de leur organisme. Il nous semble plus naturel de penser que la mort de l'animal est due à une altération du sang incapable de véhiculer l'oxygène ou à un arrêt mécanique de la circulation produit par la coagulation du sang.

Les recherches de Richardson (1), de M. Picot (2) et de M. Hayem (3) sur l'altération rapide des globules rouges au contact de certains liquides, de l'eau en particulier, semblent donner raison à la première manière de voir. Mais la présence de caillots dans le cœur et les gros vaisseaux pulmonaires, dans les expériences de MM. Joffroy et Servaux et les nôtres, de même que la production d'infarctus et l'apparition sur les chiens d'œdèmes survenant à la suite d'injections intra-veineuses de petites doses d'eau distillée dans les veines de ces

(1) Richardson, cité par M. Picot, *Grands processus morbides*, p. 285.

(2) Picot, *Rech. exp. sur l'action de l'urée injectée dans les veines au point de vue de la pathogénie de l'urémie.* Académie des sciences, 1874.

(3) Hayem, *loc. cit.*

animaux, dans les expériences de MM. Feltz et Ritter (1), paraissent plutôt venir à l'appui de la seconde hypothèse et indiquer que la mort résulte d'un arrêt mécanique de la circulation du sang à la suite de la coagulation de ce dernier. Peut-être aussi que les deux effets s'ajoutent.

DEUXIÈME GROUPE D'EXPÉRIENCES

Injections intra-veineuses d'eau distillée additionnée d'extrait de têtes de sangsues et de chlorure de sodium à différents titres.

Dans le cours de nos expériences sur la toxicité des urines, nous avions à nous servir de liquides (extrait de têtes de sangsues et urines) contenant naturellement du chlorure de sodium en dissolution; il était donc important de rechercher quels seraient les résultats obtenus avec des injections intra-veineuses de solutions de chlorure de sodium à différents titres, le sang étant au préalable rendu incoagulable, d'autant plus que MM. Joffroy et Servaux n'avaient exécuté d'expériences que sur l'eau salée, non additionnée d'extrait de têtes de sangsues. Ces auteurs ont pu injecter par kilogramme de lapin :

391 gr. d'eau salée contenant 5 gr. de chlorure de sodium par litre.

504	—	7	—	—
322	—	15	—	—
130	—	50	—	—

Nous verrons que nos résultats complètent les résultats qu'ils ont obtenus.

Il était en outre intéressant de rechercher si les solutions de chlorure de sodium à 9 gr. 1 pour 1000 gr. d'eau distillée

(1) Feltz et Ritter, *loc. cit.*, 1880, p. 389 s.

étaient les plus inoffensives, comme l'avaient fait pressentir les recherches de M. Winter (1) et la comparaison des résultats précédents.

M. Winter, en étudiant les humeurs de l'économie, a trouvé « que ces différents liquides ont un point de congélation commun et constant, ce qui signifie, d'après les études de M. Raoult sur les solutions, que ces liquides sont équimoléculaires, ou encore que pour un même poids d'eau, ces liquides renferment le même nombre de molécules dissoutes (concentration moléculaire).

» Il en résulte, ajoute M. Winter, que tout l'organisme est en équilibre osmotique et que la vie cellulaire est sous la dépendance d'un état limité constant.

» La concentration limitée du sérum correspondrait à 9 gr. de chlorure de sodium dans 1000 gr. d'eau ».

Nous avons pensé que la solution de chlorure de sodium au titre de 9 gr. 1 pour 1000 gr. d'eau se rapprochant le plus possible par sa concentration moléculaire de la concentration moléculaire du sérum, cette solution devrait être la plus inoffensive pour l'organisme. C'est, en effet, ce que l'expérience vérifie.

Pour arriver à avoir des solutions exactement titrées, nous avons pris la précaution de ramener le titre de la solution salée constituant l'extrait de têtes de sangsues, au titre de la solution de chlorure de sodium qu'on injectait, par l'addition d'une certaine quantité d'eau distillée.

Ainsi, pour avoir une solution à 3 gr. de chlorure de sodium pour 1000 gr. de liquide, avec 20 cc. d'extrait de têtes de sangsues contenant déjà 9 gr. 1 de chlorure de sodium pour 1000 d'extrait, nous opérions comme il suit : 20 cc. d'extrait

(1) M. Winter, *Semaine médicale*, 1895, n. 58, p. 498.

contiennent $\frac{9 \text{ gr. } 1 \times 20 \text{ gr.}}{1000}$ de chlorure de sodium, soit 0 gr. 182.

La quantité de solution salée à 3 gr. de chlorure de sodium pour 1000 gr. d'eau qui contiendrait le même poids de chlorure de sodium serait égale à :

$$\frac{1000 \text{ cc.} \times 0{,}182}{3} \text{ soit } 60 \text{ cc. } 6.$$

Il suffira, par suite, d'ajouter aux 20 cc. d'extrait de sangsues, 40 cc. d'eau distillée pour obtenir la solution anti-coagulante à injecter au titre de 3 gr. de chlorure de sodium pour 1000 de liquide.

Expérience IV. — Lapin de 1,870 grammes. — Injection d'eau distillée additionnée de 1 gr. 3 de chlorure de sodium pour 1,000 gr. d'eau. On fait au préalable une injection de 10 cc. d'extrait de têtes de sangsues dont le titre a été ramené à 1 gr. 3 de sel pour 1000 d'extrait.

L'injection est réglée à la vitesse de 9 cc. 5 par minute. 617 cc. amènent la mort, soit 330 cc. par kilogramme d'animal. 75 mouvements respiratoires à 16 cc.; tremblements et redressement des poils à 195 cc.; battement des narines et respiration précipitée à 254 cc.; agitation et réflexe cornéen normal à 268 cc.; convulsions cloniques à 281 cc.; salivation abondante à 305 cc.; convulsions cloniques à 321 cc.; gémissements à 322 cc.; convulsion tonique à 328 cc. et mort à 330 cc.. Pas de myosis, ni de défécation, ni d'émission d'urine.

Autopsie : Le cœur ne contient pas de caillots. Les bronches pulmonaires sont pleines de mucosités. Le sang éprouve une grande difficulté à se coaguler.

Mort à 330 cc.

Expérience V. — Lapin de 1,800 grammes. Injection d'eau distillée additionnée de 5 grammes de chlorure de sodium pour 1000 d'eau. On fait au préalable une injection de 10 cc. d'extrait de têtes de sangsues dont le titre a été ramené à 5 gr. de sel pour 1000 d'extrait.

L'injection est réglée à la vitesse de 9 cc. à la minute. 877 cc détermi-

nent la mort, soit 487 cc. par kilogramme d'animal. 78 mouvements respiratoires à 20 cc.; le poil se hérisse à 227 cc.; tremblements à 250 cc.; salivation à 266 cc.; émission de 50 cc. d'urine à 394 cc.; agitation à 447 cc.; émission d'urine de 60 cc. à 472 cc.; gémissements à 480 cc.; convulsion tonique à 483 cc. et mort à 487 cc. Pas de myosis ni de défécation.

Autopsie : Pas de caillots visibles dans les organes. Le sang se coagule du reste très difficilement.

Mort à 487 cc.

Expérience VI. — Lapin de 1,940 grammes. Injection d'eau distillée additionnée de 8 grammes de chlorure de sodium pour 1000 d'eau. On fait au préalable une injection de 10 cc. d'extrait de têtes de sangsues dont le titre a été ramené à 8 gr. de sel pour 1000 d'extrait.

L'injection est réglée à la vitesse constante de 9 cc. 5 à la minute. 1,035 cc. amènent la mort, soit 533 cc. par kilogramme d'animal. Urine émise, 225 cc. Pas de myosis mais exophtalmie vers la fin.

Autopsie : Pas de caillots dans les organes. Le sang n'est pas coagulé une heure après l'expérience.

Mort à 533 cc.

Expérience VII. — Lapin de 1,980 grammes. Injection d'eau distillée, additionnée de 9 gr. 1 de chlorure de sodium pour 1000 d'eau. On fait au préalable une injection de 10 cc. d'extrait de têtes de sangsues. L'injection est réglée à la vitesse constante de 10 cc. à la minute.

1,150 cc. déterminent la mort, soit 581 cc. par kilogramme d'animal. Urine émise, 290 cc. Pas de défécation ni de myosis. Salivation très abondante dans le dernier tiers de l'expérience.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang n'était pas coagulé une heure après l'expérience.

Mort à 581 cc.

Expérience VIII. — Lapin de 2,050 grammes. Injection d'eau distillée, additionnée de 10 gr. de chlorure de sodium pour 1000 d'eau, à la vitesse

constante de 10 cc. par minute. On fait au préalable une injection de 10 cc. d'extrait de têtes de sangsues. 1,070 cc. produisent la mort, soit 519 cc. 5 par kilogramme d'animal. Urine émise, 300 cc.; salivation abondante. Pas de myosis ni de défécation. Tremblements à 360 cc.; convulsions toniques à la fin.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang n'est pas coagulé deux heures après l'expérience.

Mort à 519 cc. 5.

Expérience IX. — Lapin de 2,100 grammes. Injection d'eau distillée additionnée de 12 gr. de chlorure de sodium pour 1000 d'eau, à la vitesse constante de 10 cc. 5 par minute. On fait au préalable une injection de 10 cc. d'extrait de têtes de sangsues. 925 cc. déterminent la mort, soit 440 cc. 5 par kilogramme d'animal. Urine émise, 250 cc. Salivation. Pas de myosis ni de défécation. Tremblements à 285 cc. Fortes convulsions vers la fin.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang reste liquide au moins une heure après l'expérience.

Mort à 440 cc. 5.

Ce groupe d'expériences mérite d'attirer notre attention à plusieurs points de vue.

L'eau distillée additionnée d'extrait de têtes de sangsues et de chlorure de sodium à différents titres a pu être injectée dans les expériences VI, VII et VIII à l'énorme dose moyenne de 544 cc. par kilogramme d'animal.

Cette dose est supérieure de 218 0/0 à la dose injectée dans le premier groupe d'expériences.

Dans ces expériences VI, VII et VIII, les solutions injectées contenaient respectivement 8 grammes, 9 gr. 1 et 10 grammes de chlorure de sodium pour 1,000 grammes d'eau.

C'est dans l'expérience VII (faite avec une solution de chlorure de sodium à 9 gr. 1 0/00) que nous avons injecté dans l'appareil circulatoire la plus grande quantité de liquide.

Il faut en conclure que l'eau est moins nuisible lorsqu'elle contient 9 gr. 1 0/00 de chlorure de sodium, que lorsqu'elle est pure ou même que lorsqu'elle contient tout autre proportion de chlorure de sodium.

Or, à ce moment, la concentration moléculaire du liquide injecté correspond justement à la concentration moléculaire du sérum, pour nous servir du langage de M. Winter. Ce résultat, qui confirme pleinement les expériences de M. Winter, est digne d'attention.

Dans toutes les expériences de ce groupe, le sang s'est montré très difficilement coagulable, longtemps après sa sortie des vaisseaux, et nous n'avons constaté la présence d'aucun caillot dans aucun organe, à l'encontre de ce que nous avons noté dans le premier groupe d'expériences.

L'expérience IV nous montre encore, en la comparant aux expériences du premier groupe, qu'il suffit d'une très petite quantité de chlorure de sodium, soit 0 gr. 429, lorsque l'eau contient déjà une très petite quantité du ferment contenu dans l'extrait de sangsues, pour faire passer immédiatement la quantité du liquide injecté nécessaire pour entraîner la mort de l'animal de 140 cc. à 339 cc. par kilogramme d'animal.

Ces faits comparés à ceux de MM. Joffroy et Servaux montrent que si le chlorure de sodium diminue la toxicité de l'eau, l'extrait de têtes de sangsues a encore une action bien plus grande.

La coïncidence de l'absence de caillots dans l'appareil circulatoire des animaux injectés avec la faible toxicité des liquides contenant des sels anti-coagulants, montre qu'il y a une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes et que la toxicité de l'eau distillée résulte d'une mort provoquée mécaniquement, ne ressemblant nullement à un empoisonnement de l'organisme.

TROISIÈME GROUPE D'EXPÉRIENCES

Injections intra-veineuses d'urines normales.

Nos premières expériences avaient été faites sur des urines provenant d'individus atteints de cancers.

Ces urines, comme nous le verrons dans les expériences rapportées dans le quatrième groupe, produisaient d'une façon absolument remarquable l'apparition de caillots, soit dans le cœur et les gros vaisseaux, soit dans le foie et les poumons. Il était visible que ces coagulations du sang entraînaient la mort, car ces caillots étaient le plus souvent très adhérents aux parois vasculaires, et, lorsqu'on les empêchait de se produire ou tout au moins lorsqu'on retardait leur apparition, on pouvait injecter une quantité beaucoup plus grande d'urine toxique sans amener la mort. C'est alors qu'il nous vint l'idée de déterminer un *coefficient uro-coagulant* des urines, comme on avait déterminé un coefficient uro-toxique.

Les chiffres que nous avons trouvés ne se rapportaient qu'à certaines urines pathologiques. Il fallait forcément, pour donner toute leur signification à ces résultats, les comparer à ceux obtenus par la même méthode avec les urines normales et essayer ensuite de généraliser la question.

C'est pourquoi nous avons été amené à étudier les urines normales à ce point de vue nouveau. Nous étions d'ailleurs d'autant plus autorisés à le faire, que, malgré les recherches entreprises sur la toxicité du sérum et sur ses propriétés coagulantes par M. Hayem (1), MM. Mairet et Bosc (2) et Daremberg et Strauss (3), personne n'avait exécuté de travaux

---

(1) Hayem, Action coagulatrice des inject. de sérum. C. R., Soc. de biol., 1894, p. 227.

(2) Mairet et Bosc, C. R., Soc. de biologie, 1894, p. 487, 543, 568, 586 et 654.

(3) Daremberg et Strauss, Note à la Soc. de biol., 1894, p. 229.

analogues sur les urines. Ces expérimentateurs ont trouvé que le sérum de chien tuait à la dose de 17 cc. par kilogramme de lapin, tandis que le sérum, qui a perdu ses propriétés coagulantes par l'addition de chlorure de sodium et de sulfate de soude, ne tuait plus qu'à la dose de 25 cc. Cette dernière méthode donnait de plus des résultats bien plus comparables entre eux que la première. En outre, MM. Mairet et Bosc ont constaté que le sérum chauffé pendant 45 minutes à 59° (les albuminoïdes du sérum se coagulant à 60°) ne tuait plus qu'à la dose de 60 cc.

Les propriétés toxiques du sérum persisteraient entre 52 et 53° et les propriétés coagulantes seraient perdues à 52°. Ces expériences démontreraient donc que l'urine et l'eau distillée ne sont pas les seuls liquides à déterminer des coagulations sanguines entraînant mécaniquement la mort. Ce fait est encore d'autant plus curieux qu'il se produit avec du sérum qui entre dans la composition du sang.

Nous eussions voulu généraliser ces résultats et étudier un grand nombre d'urines pathologiques; faute de temps, nous avons dû pour l'instant borner nos recherches et n'avons pu étudier, outre les urines de malades atteints de cancers, qu'une urine de malade atteinte de sarcome et que deux urines de malades atteintes de phlébites.

OBSERVATION I

J. G..., étudiant en médecine, nous fournit 1,700 grammes d'urine en 24 h. Agé de 26 ans, il pèse 73 kilogs et jouit d'une très bonne constitution.

Analyse des urines : Urines transparentes avec coloration normale jaune clair. D. 1,018. Réaction acide. Urée 16 gr., chlorure 10 gr. 50, phosphates 1 gr. 60 par litre d'urine.

Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience X. — Lapin de 1,250 grammes.

Cette urine, après avoir été neutralisée par le carbonate de soude et filtrée, est injectée à la vitesse de 6 cc. par minute. Il en faut 119 cc. pour amener la mort, soit 95 cc. par kilogramme d'animal.

Myosis à 25 cc.; et vers la fin 87 cc. exorbitisme très marqué accompagné de violentes convulsions. Urine émise par le lapin, 30 cc.

Autopsie : L'autopsie faite, le cœur battant encore dans la poitrine ouverte, on trouve des caillots très abondants dans le cœur droit, moins nombreux dans le cœur gauche. Ils sont adhérents à la paroi cardiaque. Les poumons sont ratatinés, exsangues. Un caillot sanguin, long de 4 ou 5 millimètres, se laisse retirer d'une veine pulmonaire à la suite des coupes successives pratiquées dans le parenchyme du poumon.

Mort à 95 cc.

Il est de toute évidence que l'animal a succombé à la suite de la coagulation du sang dans le cœur et les vaisseaux pulmonaires. La démonstration complète en est fournie par l'expérience suivante faite immédiatement après avec de l'urine semblable.

Expérience XI. — Lapin de 1410 grammes.

De l'urine identique à la précédente, neutralisée et filtrée de la même manière, est injectée immédiatement après la fin de l'expérience X à la vitesse de 7 cc. à la minute après addition de 15 cc. d'extrait de sangsues pour rendre le sang incoagulable.

L'extrait de sangsues déduit, il faut 162 cc. d'urine pour amener la mort, soit 115 cc. par kilogramme d'animal.

Le myosis se produit aussi vers le 25^{me} cc., mais les convulsions sont plus nombreuses et l'exorbitisme est moins marqué que dans l'expérience précédente. Urine émise par le lapin, 10 cc.

Autopsie : On ne trouve aucune coagulation dans aucun organe. Le

sang recueilli dans une capsule n'était pas coagulé 48 heures après l'expérience.

Mort à 115 cc.

$$\text{coefficient uro-coagulant } \frac{1700}{73 \times 95} = 0{,}247.$$

$$\text{coefficient uro-toxique } \frac{1700}{73 \times 115} = 0{,}202$$

$$\frac{0{,}202}{0{,}247} = 0{,}82$$

Le coefficient uro-toxique vrai est les 82 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Le surlendemain, le même sujet nous fournit 1350 gr. d'urine.

Analyse de l'urine : Urine claire, de coloration normale. D. = 1,020.

Réaction acide : Urée 18 gr., chlorure 11 gr. 20, phosphate 1 gr. 70 par litre d'urine.

Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XII. — Lapin de 2,180 grammes. Cette urine, après avoir été neutralisée et filtrée, est injectée à la vitesse constante de 11 cc. à la minute. Il en faut 194 cc. pour déterminer la mort, soit 89 cc. 5 par kilogramme d'animal. Myosis à 40 cc.; convulsions à 82 cc., puis exophtalmie et mort. Urine émise par le lapin, 50 cc.

Autopsie : On dirait que le sang s'est coagulé dans toute l'étendue de l'appareil circulatoire. Le cœur est distendu par un énorme caillot, qui remplit entièrement chacune de ses moitiés. La coloration seule diffère; elle est rouge à gauche et noire à droite. Les vaisseaux pulmonaires et l'aorte contiennent des caillots cylindriques qui remplissent leur lumière. Ces coagulations s'étendent jusque dans les poumons. Ici encore il n'est pas possible d'admettre que ces coagulations se soient produites *post mortem*, car l'expérience XIII sert de contre-épreuve.

Mort à 89 cc.

Expérience XIII. — Lapin de 2,180 grammes. — De l'urine identique à la précédente est injectée immédiatement après la fin de l'expérience XII avec

les précautions habituelles, à la vitesse constante de 11 cc. à la minute, après avoir été additionnée de 20 cc. d'extrait de sangsues. On se rappelle, d'après ce qui a été dit, que cet extrait passe avec les premières portions, d'urine injectée.

L'extrait de sangsues déduit, il faut 251 cc. d'urine pour entraîner la mort soit 115 cc. par kilogramme d'animal. La pupille se resserre à 35 cc. Défécation molle à 75 cc. et convulsions cloniques à 110 cc. A 113 cc. on observe enfin une convulsion tonique. L'animal a rendu 90 cc. d'urine.

Autopsie. — Pas de caillots. Le sang n'était pas coagulé 2 heures après l'expérience.

Mort à 115 cc.

$$\text{coefficient uro-coagulant } \frac{1350}{73 \times 89,5} = 0,206.$$

$$\text{coefficient uro-toxique } \frac{1350}{73 \times 115} = 0,160.$$

$$\frac{0,160}{0,206} = 0,77$$

Le coefficient uro-toxique vrai est les 77 centièmes du coefficient uro-coagulant.

OBSERVATION II

Ph. D..., négociant, nous fournit 1375 grammes d'urine en 24 heures. Agé de 39 ans, il pèse 78 kilogs et jouit d'une constitution robuste.

Analyse des urines : Urines transparentes de couleur jaune d'or. D. = 1,019.

Réaction acide : Urée 17 grammes, chlorures 10 gr. 10, phosphates 1 gr. 55 par litre d'urine. Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XIV. — Lapin de 2,415 grammes. Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 12 cc. à la minute. Il en faut 229 cc. pour amener la mort, soit 94 cc. 8 par kilogramme d'animal.

A 50 cc., la respiration est très gênée, elle reste sifflante jusqu'à la fin. A

90 cc., secousses musculaires cloniques ; à 93 cc., perte du réflexe cornéen. Urine émise par le lapin, 20 cc.

Autopsie : Le cœur droit est distendu par un énorme caillot noir. Le cœur gauche ne contient que 2 ou 3 petits caillots adhérents. L'aorte est vide. L'artère pulmonaire renferme un caillot qui se rattache à celui contenu dans le cœur droit. Les poumons sont ratatinés, notablement diminués en volume et exsangues. En effectuant des coupes parallèles dans leur parenchyme, on retire des vaisseaux pulmonaires quelques caillots, notamment un de 15 millimètres de long.

Mort à 94 cc. 8.

Expérience XV. — Lapin de 2,360 grammes. Immédiatement après l'expérience XIV, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 12 cc. à la minute, après injection préalable de 25 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 245 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 108 cc. par kilogramme d'animal. La respiration n'a pas été gênée comme dans l'expérience précédente. A 100 cc., agitation. Convulsions à 105 cc., puis mort.

Urine émise par le lapin, 10 cc.

Autopsie : Pas de caillots dans les organes examinés.

Mort à 108 cc.

$$\text{coefficient uro-coagulant } \frac{1375}{78 \times 94{,}8} = 0{,}186.$$

$$\text{coefficient uro-toxique } \frac{1375}{78 \times 108} = 0,163.$$

$$\frac{0{,}163}{0{,}186} = 0{,}87.$$

Le coefficient uro-toxique est les 87 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Remarque. — Bien que les résultats ne soient pas aussi frappants dans l'observation II que dans l'observation I, le sens du résultat n'en est pas moins indiqué.

OBSERVATION III

J. B.., professeur, nous fournit 1,500 grammes d'urine en 24 heures. Agé de 30 ans, il pèse 70 kilogrammes et jouit d'une excellente santé.

Analyse des urines : Urines transparentes de couleur jaune ambré.

D. = 1,017. Réaction acide. Urée 15 grammes, chlorures 9 gr. 20, phosphates 1 gr. 40 par litre d'urine.

Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XVI. — Lapin de 1,980 gr. Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 10 cc. à la minute. Il en faut 219 cc. pour amener la mort de l'animal en expérience, soit 110 cc. par kilogramme. Myosis à 50 cc.; convulsions et cris à 105 cc. Urine émise par le lapin : 30 cc.

Autopsie : On ne trouve pas de caillots dans le cœur, mais l'artère pulmonaire en contient un qui l'obstrue presque complètement. Le poumon est d'un blanc mat; à la coupe, il est exsangue.

Mort à 110 cc.

Expérience XVII. — Lapin de 2,020 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XVI, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 10 cc. à la minute, après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 252 cc. d'urine pour amener la mort, soit 125 cc. par kilogramme d'animal. Myosis à 50 cc., respiration normale presque jusqu'à la fin; on observe cependant une série de convulsions à partir de 105 cc. jusqu'à la mort. Urine émise par le lapin, 40 cc.

Autopsie : Aucun caillot dans les organes. Le sang n'était pas coagulé une heure après la fin de l'expérience.

Mort à 125 cc.

coefficient uro-coagulant $\frac{1,500}{70 \times 110} = 0,195.$

coefficient uro-toxique $\frac{1,500}{70 \times 125} = 0,171.$

$\frac{0,171}{0,195} = 0,87$

Le coefficient uro-toxique est les 87 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Ici encore, les résultats sont identiques aux précédents.

OBSERVATION IV

Ch. M.., étudiant en sciences, nous donne 3300 cc. d'urine en 24 heures. Agé de 27 ans, il pèse 60 kilogrammes et est au régime de deux bouteilles d'eau d'Evian et d'un litre de lait par jour, pour des accidents de lithiase rénale ayant débuté il y a plus d'un mois.

Ce régime explique l'énorme quantité d'urine émise en 24 heures ainsi que sa faible toxicité.

Analyse de l'urine : Urine pâle. D = 1,008.

Réaction acide : Urée 7 gr., chlorures 5 gr. 10, phosphates 0 gr. 80 par litre d'urine. Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XVIII. — Lapin de 2,010 grammes. Cette urine est injectée à la vitesse constante de 10 cc. à la minute. 330 cc. de cette urine déterminent la mort, soit 164 cc. par kilogramme d'animal. Myosis à 65 cc. seulement ; cris et convulsions à 160 cc. ; mort à 164 cc. Urine émise par le lapin, 70 cc.

Autopsie : On ne trouve dans le cœur et les gros vaisseaux aucun caillot. Le poumon n'en contient pas davantage. Le sang se coagule presque immédiatement après la sortie des vaisseaux.

Mort à 164 cc.

Expérience XIX. — Lapin de 1,950 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XVIII, de l'urine identique à la précédente est injectée à la

vitesse constante de 10 cc. à la minute après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, 339 cc. déterminent la mort, soit 205 cc. par kilogramme d'animal. Myosis à 50 cc.; convulsions cloniques nombreuses à partir de 180 cc.; convulsion tonique à 202 cc. et mort à 205. Urine émise par le lapin, 130 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang n'est pas encore coagulé une heure après l'expérience.

Mort à 205 cc.

$$\text{coefficient uro-coagulant } \frac{3300}{60 \times 164} = 0{,}335.$$

$$\text{coefficient uro-toxique } \frac{3300}{60 \times 205} = 0{,}268.$$

$$\frac{0{,}268}{0{,}335} = 0{,}80$$

c'est-à-dire que le coefficient uro-toxique est les 80 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Ces deux expériences nous démontrent que l'extrait de sangsues nous permet d'injecter 41 cc. d'urine de plus dans le second cas.

Bien que nous n'ayons pas trouvé de caillots dans le cœur ni dans les poumons, nous ne pouvons nous empêcher de penser, vu la ressemblance de cette expérience avec les autres, à une mort produite par un mécanisme semblable à celui qui a déterminé la mort dans les obs. I, II et III.

Il est fort probable que si nous n'avons pas aperçu de caillots, cela tient à ce que nos faibles moyens d'investigation ne nous permettent pas de les apercevoir.

Peut-être aussi que des embolies se sont produites dans un organe essentiel à la vie.

Nous n'avons pas examiné le cerveau ni le bulbe.

Ce troisième groupe d'expériences nous montre, en résumé, et d'une façon indiscutable, que l'extrait de têtes de sangsues à la dose de 10 cc. par kilogramme de lapin retarde la coagu-

lation du sang, malgré les injections intra-veineuses d'urine normale qui ont cependant une influence si marquée sur l'apparition des caillots.

Des caillots ne pouvant se produire dans l'appareil circulatoire durant les expériences où l'extrait de sangsues est injecté, la toxicité réelle des urines se calcule facilement et permet de déterminer un coefficient uro-coagulant et un coefficient uro-toxique.

En prenant la moyenne des résultats obtenus, nous trouvons que, sans extrait de sangsues, la quantité d'urine normale qui détermine la mort est de 110 cc. 6, tandis qu'après addition de l'extrait, la quantité d'urine normale qui tue s'élève à 133 cc. 6.

La moyenne des coefficients uro-coagulants est égale à 0,234, celle des coefficients uro-toxiques est égale à 0,193. Celle-ci est les 82 centièmes de l'autre.

QUATRIÈME GROUPE D'EXPÉRIENCES

Injections intra-veineuses d'urines provenant de personnes atteintes de néoplasmes.

Les résultats relatifs à cette série d'expériences sont des plus importants.

Dans plusieurs cas, nous verrons le chiffre de la toxicité urinaire s'abaisser de moitié, par la seule addition de 10 cc. d'extrait de têtes de sangsues par kilogramme d'animal.

Dans ces conditions, il est incontestable que le premier chiffre, obtenu par l'injection simple d'urine, n'indique pas du tout la toxicité réelle de ces urines, mais simplement la quantité à laquelle ces urines déterminent la coagulation du sang, cause de la mort.

OBSERVATION V

Epithélioma non ulcéré de la langue.

A. G..., journalier, couché au lit 11 de la salle 18 (service de M. le professeur Demons), nous fournit 1,150 grammes d'urine en 24 heures.

Agé de 52 ans, il est atteint d'un épithélioma de la langue ayant débuté il y a quatre mois. La tumeur a le volume d'un gros marron; elle n'est pas encore ulcérée : elle s'étend sur presque toute la partie droite de la langue. Le plancher de la bouche est envahi. Le malade parle et mange difficilement; la soupe est le seul aliment solide que cet homme puisse supporter. On note encore de l'otalgie du côté correspondant à la lésion et un amaigrissement si rapide que le malade a diminué de 10 kilogrammes dans l'espace de deux mois.

Poids actuel : 45 kilogs.

Analyse des urines : Urines de couleur jaune foncé. D. = 1,021.

Réaction acide : Urée 9 grammes, chlorures 7,50, phosphates 1,35 par litre d'urine.

Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XX. — Lapin de 1,600 grammes. Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 8 cc., par minute; 208 cc. déterminent la mort, soit 130 cc. par kilogramme d'animal. Myosis à 65 cc.; dyspnée violente et gémissements à 80 cc. jusqu'à la fin; convulsion tonique d'une durée de 40 secondes à 129 cc. et mort à 130 cc. Urine émise par le lapin, 50 cc.

Autopsie : Le cœur contient des caillots dans sa partie droite. Il n'y en a pas dans les cavités gauches. Les poumons sont ratatinés; ils paraissent privés de sang. On retire quelques caillots filiformes des vaisseaux pulmonaires à la suite des coupes que l'on pratique dans le parenchyme pulmonaire.

La présence de ces embolies et les symptômes d'asphyxie présentés par le lapin dans le dernier tiers de l'expérience sont à rapprocher.

Mort à 130 cc.

Expérience XXI. — Lapin de 1,865 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XX, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 9 cc. par minute après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 426 cc. de cette urine pour amener la mort, soit 228 cc. par kilogramme d'animal. Myosis et émission d'urine à 30 cc.; salivation à 70 cc.; gémissements à 140 cc., défécation à 170 cc.; convulsion tonique à 180 cc.; larmoiement et gémissements à 200 cc.; convulsion tonique à 219 cc.; exophtalmie énorme à 225 cc. Urine émise 30 cc.

Autopsie : Pas de caillots.

Mort à 228 cc.

D'après ces données, nous tirerons que le coefficient uro-coagulant est égal à $\frac{1150}{130 \times 45} = 0{,}196$.

et que le coefficient uro-toxique est égal à $\frac{1150}{228 \times 45} = 0{,}112$.

Le coefficient uro-toxique est les 57 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Nous ferons remarquer combien le chiffre de la toxicité de ces urines est faible. Pour confirmer le fait, nous avons eu alors l'idée d'injecter à un autre lapin, dont le sang serait incoagulable, la dose qui avait tué le premier.

Expérience XXII. — Lapin de 1,900 grammes. De l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 9 cc. 5 après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, 247 cc. d'urine, soit 130 cc. par kilogramme d'animal, ne tuent pas le lapin et l'animal pesé le lendemain n'a pas diminué de poids. L'animal était oppressé et somnolent. Il a uriné 40 cc. Cette expérience est très curieuse; elle démontre surabondamment que si nous nous étions arrêté au premier

chiffre de 130 cc. pour en déduire la toxicité urinaire, nous serions passé à côté de la vérité.

Ces trois expériences sont si nettes que nous pourrions presque en conclure que la plupart des coefficients uro-toxiques indiqués jusqu'à ce jour doivent être de nouveau déterminés à la lumière de ces données nouvelles, car il est fort probable que beaucoup d'entre eux ne sont que des coefficients uro-coagulants.

OBSERVATION VI

Carcinome ulcéré du sein.

X..., ménagère, couchée au lit 14 de la salle 9, service de M. le professeur Lanelongue, est entrée à l'hôpital Saint-André, le 18 juin 1895 ; elle nous fournit 750 gr. d'urines.

Agée de 69 ans, elle est atteinte d'un carcinome ulcéré du sein ayant débuté il y a neuf ans.

L'ulcération est grande comme la paume de la main. Le sein n'existe plus. La peau du bras est adhérente, chagrinée. Le bras est œdématié. La malade dit avoir beaucoup maigri ; elle pèse cependant encore 55 kilogs.

Expérience XXIII. — Lapin de 1,640 gr. Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 8 cc. par minute. Il faut 128 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 78 cc. par kilogr. d'animal. Myosis à 44 cc.; émission d'urine à 60 cc.; convulsions cloniques à 72 cc.; exophtalmie et gémissements, à 75 cc.; Urine émise par le lapin, 20 cc.

Autopsie : Un caillot énorme remplit tout le cœur. Le sang coagulé est noir à droite et rouge à gauche.

L'artère pulmonaire contient aussi du sang coagulé. Le poumon est exsangue ; on dirait que l'on a jeté une ligature sur l'artère pulmonaire.

Mort à 78 cc.

Expérience XXIV. — Lapin de 1,660 gr. Immédiatement après la fin de l'expérience XXIII, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 8 cc. par minute, après injection préalable de 15 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 177 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 105 cc. par kilogr. d'animal. Myosis à 50 cc., émission d'urine à 65 cc.; convulsions nombreuses à partir de 95 cc.; urine émise par le lapin, 30 cc.

Autopsie : Pas de caillots.

Mort à 105 cc.

Dans cette expérience, on rend le sang incoagulable et on injecte de l'urine à la dose mortelle indiquée par l'expérience XXIII.

Expérience XXV. — Lapin de 1,720 gr. De l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 7 cc. par minute, après injection préalable de 15 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, ce lapin reçoit 134 cc. de cette urine, soit 78 cc. par kilog. de son poids, comme dans l'expérience XXIII et ne meurt pas.

A 45 cc., myosis; à 70 cc., agitation.

Pas d'émission d'urine.

Ces trois dernières expériences de l'obs. VI ressemblent beaucoup aux expériences de l'obs. V. Nous pouvons, d'après ces données, calculer un coefficient uro-coagulant à un coefficient uro-toxique.

$$\text{coefficient uro-coagulant } \frac{750}{78 \times 55} = 0{,}175.$$

$$\text{coefficient uro-toxique } \frac{750}{105 \times 55} = 0{,}130.$$

Le coefficient uro-toxique vrai est les 74 centièmes du coefficient uro-coagulant.

OBSERVATION VII

Épithélioma ulcéré de la commissure labiale.

F. P..., couché au lit 37 de la salle 18 (service de M. le professeur Demons), est atteint d'un épithélioma de la commissure labiale ayant débuté il y a 10 mois.

Cet épithélioma se serait développé sur une plaque de leucoplasie buccale. Le malade pèse 51 kilogs, et nous fournit 1,925 grammes d'urine en 24 heures.

Analyse de l'urine : Couleur jaune très pâle; réaction acide D. = 1,012. Urée 5 gr., chlorures 8 gr. 10, phosphates 0,57 par litre d'urine. Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XXVI. — Lapin de 2,060 grammes. Cette urine est injectée à la vitesse constante de 10 cc. par minute. Il faut 182 cc. d'urine pour amener la mort, soit 88 cc. par kilogramme d'animal. Agitation et resserrement de la pupille à 25 cc.; émission d'urine à 35 cc.; dyspnée à 50 cc.; agitation très forte à 75 cc.; convulsions cloniques à 85 cc. Urine recueillie, 42 cc.

Autopsie : Le cœur droit (oreillette et ventricule) est distendu par un énorme caillot noir qui remonte très loin dans l'artère pulmonaire. On rencontre aussi des caillots rouges nombreux et petits dans le cœur gauche. Ces caillots sont tous très adhérents. Les poumons sont exsangues.

Mort à 88 cc.

Expérience XXVII. — Lapin de 1,980 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XXVI, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse de 10 cc. à la minute après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 260 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 131 cc. par kilog d'animal. A 50 cc., émission d'urine; à 75 cc. myosis; à partir de 100 cc., convulsions nombreuses jusqu'à la mort. Urine recueillie, 50 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang n'est pas coagulé une heure après l'expérience.

Mort à 131 cc.

$$\text{coefficient uro-coagulant } \frac{1925}{88 \times 51} = 0{,}429$$

$$\text{coefficient uro-toxique } \frac{1925}{131 \times 51} = 0{,}288$$

Le coefficient uro-toxique vrai est les 67 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Ces deux expériences montrent l'énorme différence qu'il y a entre la dose coagulante 88 cc. et la dose toxique 131 cc. de la même urine.

Il est à remarquer aussi que dans l'expérience XXVI le lapin est essoufflé vers le milieu de l'injection et ne l'est pas dans l'expérience XXVII, comme si quelque obstacle était venu gêner le champ de l'hématose dans la première des deux expériences.

OBSERVATION VIII

Epithélioma du rectum inopérable.

J. D..., couché au lit 28 de la salle 18 (salle de M. le professeur Demons), est atteint d'un épithélioma du rectum dont le début remonte à 14 mois. Pour rétablir le cours des matières fécales, un anus illiaque artificiel a été fait. Ce malade nous fournit 1,320 gr. d'urine peu limpide en 24 heures. Poids 42 kilos.

Analyse des urines : couleur jaune sale. Réaction neutre : D. = 1,010. Urée 6 gr., chlorure 9 gr. 50, phosphate 0 gr. 80 par litre d'urine.

Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XXVIII. — Lapin de 1,800 gr. Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 9 cc. par minute. Il en faut 127 cc. pour déterminer la mort, soit 71 cc. par kilogr. d'ani-

mal. Défécation molle à 38 cc.; émission d'urine à 60 cc.; convulsions et dyspnée à 66 cc. Urine recueillie, 20 cc.

Autopsie : Le cœur est bourré de caillots aussi bien à droite qu'à gauche. Les poumons sont ratatinés, blancs à la coupe, en un mot absolument exsangues. Le sang se coagule très rapidement.

Mort à 71 cc.

Expérience XXIX. — Lapin de 1,800 gr. Immédiatement après la fin de l'expérience XXVIII, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 9 cc. par minute après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 215 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 119 cc. par kilogr. d'animal. Myosis à 35 cc. Emission d'urine à 60 cc.; agitation violente à 110 cc.; convulsions à 112 et à 115 cc. Urine recueillie, 40 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang ne se coagule pas.

Mort à 119 cc.

Le coefficient uro-coagulant est $\frac{1320}{71 \times 42} = 0{,}442.$

Le coefficient uro-toxique est $\frac{1320}{119 \times 42} = 0{,}264.$

Le coefficient uro-toxique vrai est les 59 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Ces deux expériences montrent que la dose coagulante est de 71 cc. et la dose toxique de 119 cc., ce qui constitue une énorme différence.

OBSERVATION IX

Epithélioma non ulcéré de la langue.

C. A..., couché au lit 14 de la salle 18 (service de M. le professeur Demons), est atteint d'un épithélioma non ulcéré de la moitié droite de la langue. Le début de l'affection remonte à trois mois. Ce malade nous fournit 1,600 gr. d'urine en 24 heures. Poids 60 kilog.

Analyse de l'urine : Couleur jaune d'or. Réaction acide. D. = 1,008.

Urée 10 gr. 5, chlorures 12 gr. 25, phosphates 1 gr. 15 par litre d'urine. Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XXX. — Lapin de 1,910 grammes. — Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 9 cc. par minute. Il en faut 180 cc. pour déterminer la mort, soit 94 cc. par kilog. d'animal. Emission d'urine à 26 cc.; myosis à 53 cc.; dyspnée à 60 cc.; agitation à 85 cc.; convulsions à 84 cc. Urine recueillie, 10 cc.

Autopsie : Caillots abondants dans le cœur droit. On peut retirer aussi quelques filaments de fibrine coagulée des vaisseaux pulmonaires mis à nus par des coupes successives pratiquées dans le parenchyme pulmonaire.

Mort à 94 cc.

Expérience XXXI. — Lapin de 1640 gr. — Immédiatement après la fin de l'expérience XXX, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 8 cc. par minute après injection préalable de 15 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 188 cc. d'urine, soit 115 cc. par kil. d'animal pour déterminer la mort.

Myosis à 38 cc.; émission d'urine à 60 cc.; défécation molle à 80 cc.; agitation à 100 cc.; convulsions nombreuses à partir de 105 cc. Urine recueillie : 35 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang ne se coagule pas.

Mort à 115 cc.

Coefficient uro-coagulant $\frac{1600}{94 \times 60} = 0{,}283.$

Coefficient uro-toxique $\frac{1600}{115 \times 60} = 0{,}232.$

Le coefficient uro-toxique vrai est les 82 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Ces deux expériences montrent encore une certaine différence entre la dose coagulante 94 cc. et la dose toxique 115 cc.

de la même urine, bien que cette différence soit moins marquée que dans les cas précédents.

OBSERVATION X

Epithélioma du tragus droit.

A. J..., couché au lit 4 de la salle 18 (service de M. le professeur Demons) est atteint d'un épithélioma du tragus droit, ayant débuté il y a neuf mois. La tumeur est très dure et possède à sa base un diamètre égal à celui d'une pièce d'un franc. Elle déborde de 5 millimètres les tissus environnants. Son sommet est occupé par une ulcération de forme ovoïde de 15 millimètres de diamètre vertical, sur 12 millimètres dans le sens du diamètre horizontal. Le malade, âgé de 74 ans, pèse 60 kilog. Il aurait diminué d'une dizaine de kilogrammes dans ces deux derniers mois.

Il nous fournit 1,600 grammes d'urine en 24 heures.

Analyse des urines : Cette urine, couleur jaune d'or à l'émission, se trouble par le refroidissement. Le dépôt est riche en urates. D. = 1,023.

Urée 15 cc., chlorures 12 gr. 33, phosphates 1,65 par litre d'urine. Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XXXII. — Lapin de 2,200 gr. — Après neutralisation et filtration, cette urine est injectée à la vitesse constante de 11 cc. par minute. Il en faut 117 cc. pour déterminer la mort, soit 53 cc. par kilog. d'animal. Pupille rétrécie à 30 cc.; respiration sifflante à 40 cc.; agitation et convulsions cloniques à 49 cc. Pas d'urine émise.

Autopsie : Pas de caillots dans le cœur, mais des embolies multiples dans les poumons. Le tissu pulmonaire, blanc à la coupe, laisse apercevoir quelques filaments de sang coagulé au niveau des vaisseaux pulmonaires.

Mort à 53 cc.

Expérience XXXIII. — Lapin de 2,010 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XXXII, de l'urine identique à la précédente est injectée à

la vitesse constante de 10 cc. par minute après injection préalable de 7 cc. 5 seulement d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 132 cc. 5 d'urine pour déterminer la mort, soit 66 cc. par kilogramme d'animal. Myosis à 30 cc. ; agitation à 54 cc. ; convulsions à 62 cc. Urine émise, 20 cc.

Autopsie : Le cœur contient quelques flocons de sang coagulé. Les poumons sont rosés. Le sang recueilli dans une soucoupe se coagule rapidement.

Mort à 66 cc.

Expérience XXXIV. — Lapin de 2280 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XXXIII, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 11 cc. par minute après addition préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. Extrait de sangsues déduit, il faut 254 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 112 cc. par kilogramme d'animal. Pupille rétrécie à 24 cc. ; émission d'urine à 35 cc. ; myosis à 40 cc. ; convulsions à 85 cc. ; exophtalmie à 107 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Les poumons sont gorgés de sang et leur aspect rouge contraste singulièrement avec la couleur blanche qu'ils présentaient dans l'expérience XXXII. Le sang reste incoagulé pendant six heures.

Mort à 112 cc.

$$\text{coefficient uro-coagulant } \frac{1600}{53 \times 60} = 0{,}503$$

$$\text{coefficient uro-toxique } \frac{1600}{112 \times 60} = 0{,}238$$

Le coefficient uro-toxique vrai est les 47 centièmes du coefficient uro-coagulant.

Ces 3 expériences montrent que la dose toxique d'urine est d'autant plus grande que le sang se coagule plus difficilement.

Sans extrait de sangsues, la dose d'urine injectée est de 53 cc. ; c'est la dose coagulante.

Avec 7 cc. 5 d'extrait, la dose d'urine injectée est de 66 cc. ; avec 20 cc. d'extrait la dose d'urine injectée est de 112 cc. c'est la dose toxique.

On voit que la dose toxique est ici bien supérieure au double de la dose coagulante.

OBSERVATION XI

Sarcome musculaire récidivé.

H. L..., lit 11 de la salle 8 (service de M. le professeur Lanelongue), est atteinte d'un sarcome musculaire occupant le milieu externe de la cuisse droite. Cette tumeur s'est montrée pour la première fois il y a 2 ans, elle fut opérée un an après. La récidive s'est produite depuis 4 ou 5 mois, la tumeur est déjà grosse comme une tête de fœtus. La peau de la région est sillonnée de veines flexueuses et dilatées. Pas de douleurs. Poids 56 kilogs. Cette malade nous donne 500 grammes d'urine en 24 heures.

Analyse de l'urine : Coloration jaune foncé. Réaction acide D. = 1,023.

Ni albumine, ni sucre. Il n'y avait pas assez d'urine pour doser l'urée, les chlorures et les phosphates.

Expérience XXXV. — Lapin de 1,440 grammes. Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 7 cc. par minute.

Il faut 52 cc. 5 d'urine pour déterminer la mort, soit 36 cc. 4 par kilogr. d'animal. Agitation à 18 cc.; myosis à 26 cc.; convulsions à 30 cc.

Autopsie : La veine cave supérieure contient un caillot long de 4 centimètres. Le cœur contient des caillots si volumineux que ses cavités en sont surdistendues. Ces caillots, noirs à droite et rouges à gauche, sont adhérents, Les poumons sont gris, exsangues. A la coupe, on peut voir la lumière de certains vaisseaux pulmonaires occupée par un caillot.

Mort à 36 cc. 4.

Expérience XXXVI. — Lapin de 1,500 gr. Immédiatement après la fin de l'expérience XXXV, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 7 cc. 5 après injection préalable de 15 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 75 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 50 cc. par kilogramme d'animal. Myosis à 30 cc.; émission d'urine à 40 cc.; à 45 cc., agitation, puis convulsions. Urine émise, 15 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Les poumons sont roses et gorgés de sang. Le contraste de la couleur des poumons des deux dernières expériences est frappant. On dirait qu'il ne s'agit pas des mêmes organes. Le sang reste coagulé au moins pendant deux heures.

La dose coagulante d'urine a été de 36 cc. 4 et la dose toxique de 50 cc.

$$\text{coefficient uro-coagulant} \frac{500}{36{,}4 \times 56} = 0{,}245.$$

$$\text{coefficient uro-toxique} \frac{500}{50 \times 56} = \frac{10}{56} = 0{,}178.$$

Le coéficient uro-toxique vrai est les 72 centièmes du coefficient coagulant.

Dans les expériences de ce groupe, les coagulations du sang se sont produites d'une façon constante, chaque fois que nous avons suivi le procédé ordinaire de M. Bouchard. Par contre, l'action anti-coagulante de l'extrait de têtes de sangsues, employé à une dose suffisamment élevée (10 cc. par kilogr. d'animal), a toujours empêché ces coagulations de se produire.

Dans chaque cas nous avons donc pu séparer les coefficients uro-toxiques vrais, des coefficients uro-coagulants (coefficients uro-toxiques apparents).

La moyenne des résultats dans les six cas de cancers que nous avons examinés, indique que les coefficients uro-toxiques vrais sont les 62 centièmes des coefficients uro-coagulants.

La moyenne des coefficients uro-toxiques vrais du troisième groupe d'expériences (0,193), comparée à la moyenne des coefficients uro-toxiques vrais du quatrième groupe d'expériences

(0,211), montre que dans les cas de cancers la toxité réelle des urines est augmentée; mais cette différence est peu accentuée.

Nous ne tirerons aucune conclusion de l'observation XI fournie par la malade atteinte de sarcome, parce que nous n'avons qu'une seule observation.

Avant nous, MM. Gaudier et Hilt (1), dans une note présentée à la société de biologie à la fin de 1894, ont essayé de déterminer la toxicité des urines dans les cas de néoplasmes. Les coefficients uro-toxiques qu'ils ont trouvés sont : 0,6, 0,8 et 0,9.

M. Bouchard ayant trouvé que le coefficient uro-toxique d'un individu sain était égal à 0,45, MM. Gaudier et Hilt en concluent que dans les néoplasmes la toxicité des urines est très augmentée.

Dans le travail de M. Surmont (2), nous avons encore relevé deux déterminations de la toxicité des urines dans deux cas de cancers du foie. La toxicité des urines était supérieure à la normale; mais M. Surmont ne donne qu'un coefficient uro-toxique, celui de 0,740.

Tous ces auteurs ont suivi le procédé de M. Bouchard. Les cofficients uro-toxiques qu'ils indiquent sont donc des coefficients uro-toxiques apparents, des coefficients uro-coagulants.

Les chiffres de leurs coefficients uro-toxiques apparents sont plus élevés que les nôtres; cela ne doit pas nous étonner, car les coefficients uro-toxiques apparents déterminés par M. Bouchard chez des individus sains sont aussi de beaucoup plus élevés que ceux que nous avons trouvés nous-mêmes chez des personnes exemptes de maladies.

En comparant, au contraire, entre eux les rapports de ces

---

(1) Gaudier et Hilt, Recherches sur la toxicité urinaire chez les cancéreux, C. R. Soc. de biologie, 1894, p. 822.

(2) Surmont, Toxicité des urines dans les maladies du foie. *Arch. gén. de méd.*, 1892, p. 324.

coefficients uro-toxiques apparents, on trouve une assez grande similitude entre leurs résultats et les nôtres.

On voit en effet, d'après les chiffres rapportés par MM. Gaudier et Hilt et par M. Surmont, que les coefficients uro-toxiques normaux déterminés par M. Bouchard sont en moyenne les 54 et 61 centièmes des coefficients uro-toxiques dans les cas de cancers. Nos chiffres nous conduisent à un résultat de même sens et nous montrent que les coefficients uro-toxiques apparents déterminés chez des personnes saines sont aussi les 69 centièmes des coefficients uro-toxiques apparents dans les cas de cancers.

CINQUIEME GROUPE D'EXPÉRIENCES

Injections intra-veineuses d'urines provenant de personnes atteintes de phlébites.

On sait que l'inflammation des veines, de nature infectieuse le plus souvent, détermine des coagulations du sang dans les vaisseaux enflammés.

Ces coagulations surviennent toujours à la suite de l'altération des vaisseaux (Hunter) (1), que cette altération soit constitutionnelle (arthritisme), qu'elle soit de nature toxique (alcool, plomb), ou qu'elle soit le plus souvent de nature infectieuse.

D'après l'hypothèse que nous avons émise p. 69, il ne serait pas impossible, avons-nous dit, que cet endothélium vasculaire exerçât une certaine action anti-coagulante sur le sang et que ce fût la suppression de cette fonction qui entraînât la coagulation du sang au niveau de la région altérée dans le cas de phlébite.

(1) Hunter, Œuvres traduites par Richelot, 1584. Paris, 1843.

Dès lors, nous nous sommes efforcé de rechercher si les propriétés coagulantes du sérum étaient modifiées dans cette affection.

Nous ne pouvions nous procurer du sérum humain, mais nous pouvions utiliser les remarques déjà faites sur les relations qui existent entre le pouvoir toxique du sérum et le pouvoir toxique des urines. On a dit que le pouvoir toxique des urines était en raison inverse du pouvoir toxique du sérum (Massion) (1).

Nos expériences précédentes nous autorisent à changer cette proposition et à dire que le pouvoir coagulant du sérum est en raison inverse du pouvoir coagulant des urines.

En d'autres termes, étant donné que les propriétés coagulantes du sérum sont d'autant plus accentuées que les urines possèdent des propriétés coagulantes moins énergiques, nous avons pensé que l'étude des urines de malades atteints de phlébites pouvait nous renseigner sur les variations des propriétés coagulantes de leur sérum.

Les deux femmes que nous avons examinées, à ce point de vue, étaient en voie de guérison. Pour ce motif, nous nous contenterons d'exposer les résultats que nous avons trouvés, sans en tirer de conclusions bien fermes.

OBSERVATION XII

Phlébite dothiénentérique.

M. B..., lit 6, salle 6 (service de M. le professeur Picot), âgée de 18 ans, est atteinte d'une phlébite du membre inférieur gauche ayant débuté il y a juste un mois. Cette phlébite a été caractérisée par une douleur vive, de

(1) Massion, De la toxicité du sérum. Thèse de Bordeaux, 1893.

l'impotence et un gonflement considérable de tout le membre; elle est survenue à la suite de la fièvre typhoïde.

A l'heure actuelle, la malade se trouve fort bien et se considèrerait comme guérie n'était l'impotence du membre qui la retient au lit. Cette personne nous fournit 1,400 gr. d'urine. Poids 54 kilog.

Analyse de l'urine : couleur jaune pâle; réaction acide. D. = 1,015. Urée 8 gr., chlorures, 10 gr. 20, phosphates 1 gr. 30 par litre d'urine. Pas d'albumine, ni de sucre.

Expérience XXXVII. — Lapin de 2,200 grammes. — Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse de 11 cc. par minute. Il en faut 535 cc. pour amener la mort, soit 243 cc. par kilog. d'animal. Emission de quelques gouttes d'urine et 75 mouvements respiratoires à 20 cc.; rétrécissement de la pupille à 45 cc.; 120 respirations à 60 cc.; 90 respirations à 75 cc.; agitation légère, respiration pénible et 60 mouvements respiratoires à 124 cc.; secousse musculaire légère à 145 cc.; première convulsion tonique violente à 161 cc.; deuxième convulsion tonique à 166 cc.; troisième convulsion tonique avec légère exophtalmie à 170 cc.; quatrième convulsion tonique à 175 cc.; cinquième convulsion tonique à 198 cc.; sixième convulsion tonique à 209 cc.; septième convulsion tonique à 215 cc.; exophtalmie considérable à 219 cc.; cris, yeux convulsés à 242 cc.; urine émise par le lapin : 80 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang se coagule 2 ou 3 minutes après l'ouverture du corps.

Mort à 243 cc.

Expérience XXXVIII. — Lapin de 2,200 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XXXVII, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse de 11 cc. par minute, après injection préalable de 25 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 513 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 233 cc. par kilogramme d'animal. Envies fréquentes d'uriner et 75 mouvements respiratoires à 37 cc.; abondante émission d'urine à 50 cc.; resserrement de la pupille à 199 cc.; convulsion tonique

à 201 cc.; 2e convulsion tonique à 217 cc.; 3e convulsion tonique à 223 cc.; 4e convulsion tonique, sans cris, à 231 cc.

Urine émise par le lapin : 60 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang se coagule 20 minutes après.

Mort à 233 cc.

La détermination du coefficient uro-toxique vrai pouvait ici se faire d'emblée par le procédé ordinaire de M. Bouchard.

Il est égal à $\frac{1,400}{243 \times 54} = 0,106$

Ces deux expériences sont très intéressantes. Dans les deux cas il n'y avait pas de caillots, et l'extrait de sangsues s'est montré inefficace, comme si dans ce cas l'urine avait perdu toutes ses propriétés coagulantes. Les deux résultats sont identiques et les symptômes présentés par les deux lapins analogues.

OBSERVATION XIII

Phlébite dothiénentérique.

M. L..., lit 11, salle 6 (service de M. le professeur Picot), âgée de 23 ans, est atteinte d'une phlébite du membre inférieur gauche depuis 70 jours. Cette phlébite a été caractérisée par de l'impotence et un gonflement douloureux de tout le membre; elle est survenue à la suite de la fièvre typhoïde, quinze jours après le début de celle-ci.

Actuellement la malade se considère comme guérie et espère quitter l'hôpital dans quelques jours, bien que le gonflement du membre persiste encore. Elle nous fournit 1,750 grammes d'urine et pèse 65 kilogrammes.

Analyse de l'urine. — Urine jaune foncé. Réaction acide. D. = 1,018. Urée : 9 gr., chlorures 11 gr. 5., phosphates 1 gr. 40 par litre d'urine. Pas d'albumine ni de sucre.

Expérience XXXIX. — Lapin de 2,010 grammes. Après avoir été neutralisée et filtrée, cette urine est injectée à la vitesse constante de 10 cc. par minute. Il en faut 420 cc. pour déterminer la mort, soit 207 cc. par kilog. d'animal. A 25 cc., émission d'urine et 81 mouvements respiratoires; à 52 cc., resserrement de la pupille; à 70 cc., 150 mouvements respiratoires; à 125 cc., 66 mouvements respiratoires; à 152 cc., émission de 30 cc. d'urine; à partir de 160 cc., cinq convulsions toniques régulièrement espacées; à 205 cc., cris et exophtalmie. Urine émise par le lapin : 50 cc.

Autopsie : Pas de caillots ni rien d'anormal dans aucun organe. Le sang se coagule presque immédiatement après sa sortie des vaisseaux.

Mort à 207 cc.

Expérience XL. — Lapin de 2,030 grammes. Immédiatement après la fin de l'expérience XXXIX, de l'urine identique à la précédente est injectée à la vitesse constante de 10 cc. par minute, après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 430 cc. d'urine pour amener la mort, soit 212 cc. par kilogramme d'animal. A 25 cc., 78 mouvements respiratoires et émission d'urine; à partir de 170 cc., trois ou quatre convulsions toniques assez espacées les unes des autres; à 210 cc., exophtalmie et gémissements. Urine émise par le lapin : 30 cc.

Autopsie : Pas de caillots. Le sang reste incoagulé pendant plus de 25 minutes.

Mort à 212 cc.

Le coefficient uro-toxique est égal à $\frac{1,750}{207 \times 65} = 0,130$

Ces deux expériences, rapprochées des deux précédentes, nous montrent que les urines de ces deux malades présentaient beaucoup d'analogie entre elles. Elles ne sont pas coagulantes, mais seulement toxiques.

SIXIÈME GROUPE D'EXPÉRIENCES

Injections intra-veineuses de solutions de chlorure de potassium à 3 gr. de chlorure pour 1000 d'eau.

L'analyse des urines des malades qui font le sujet des observations V, XII et XIII montre que la *quantité totale* des chlorures est la même que dans les urines normales; cependant, ces urines, examinées au point de vue de leur toxicité dans les expériences XXI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX et XL, n'ont tué que sous l'énorme quantité de 228, 243, 233, 212 et 207 c. c. par kilogr. d'animal.

Si les sels de potasse et les sels de soude se trouvaient dans ces urines dans les proportions ordinaires de 3 et 7 gr. pour 1000 gr. de liquide, ce que nous ne pouvions affirmer, n'ayant pu à notre grand regret effectuer ces dosages, il était à présumer que les sels de potasse ne devaient pas être dans ces cas aussi toxiques que s'ils avaient été employés seuls.

C'est alors que nous avons eu l'idée d'appliquer la méthode que nous avions suivie jusqu'ici pour rendre le sang incoagulable, à la détermination de la toxicité du chlorure de potassium, sel réputé des plus toxiques.

On se rappelle que, d'après MM. Feltz et Ritter, les sels de potasse tuent à la dose de 0 gr. 20, c'est-à-dire qu'une urine contenant 3 gr. pour 1000 de ces sels tuerait à la dose de 66 cc., tandis que les sels de soude contenus dans ce même liquide à la dose de 7 gr. pour 1000 seraient à peu près inoffensifs. Les expériences du deuxième groupe confirment, du reste, ce dernier résultat.

En rapprochant les expériences des deux professeurs de Nancy des expériences XXI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX et XL, dans lesquelles le sang ne s'était pas coagulé, on ne pou-

vait s'empêcher de faire l'une de ces deux hypothèses : ou bien les urines injectées étaient très pauvres en sels de potasse et riches en sels de soude, ou bien les sels de potasse tuaient aussi par le mécanisme de la coagulation du sang.

Pour vérifier ces hypothèses, nous avons été conduit tout naturellement à effectuer les expériences qui suivent :

Expérience XLI. — Lapin de 2,050 gr. Injection intra-veineuse d'une solution de 3 gr. de chlorure de potassium pour 1000 gr. d'eau distillée à la vitesse de 10 cc. par minute. Il en faut 136 cc. 5 pour déterminer la mort, soit 66 cc. 5 par kilogramme d'animal. Agitation à 58 cc.; cris et émission de quelques gouttes d'urine à 61 cc. Pas de myosis ni d'exophtalmie.

Autopsie : Pas de caillots visibles dans l'appareil circulatoire. Coloration normale des poumons. Le sang se coagule quelques minutes après sa sortie des vaisseaux et se divise en deux parties : l'une, de consistance gélatineuse, forme le caillot, l'autre, de couleur encore rouge, reste liquide pendant un jour.

Mort à 66 cc. 5.

Expérience XLII. — Injection d'une solution de chlorure de potassium identique à la précédente à la vitesse de 10 cc. 5 par minute après injection préalable de 20 cc. d'extrait de sangsues.

L'extrait de sangsues déduit, il faut 230 cc. d'urine pour déterminer la mort, soit 107 cc. 5 par kilogramme d'animal. Chute des paupières et somnolence à 66 cc.; agitation à 66 cc.; cris et convulsions cloniques à 104 cc. Pas de myosis ni d'exophtalmie ni d'émission d'urine.

Autopsie : Pas de caillots. Les poumons sont gorgés de sang. Le sang n'était pas coagulé au bout de 3 heures.

Mort à 107 cc. 5.

Ces deux expériences montrent que lorsque le sang est rendu incoagulable, il faut augmenter de 60 0/0 la quantité de chlo-

rure de potassium injectée pour déterminer la mort. L'action anti-coagulante de l'extrait de têtes de sangsues a donc produit son effet dans l'expérience XLII bien qu'aucun caillot n'ait pu être constaté dans l'expérience XLI.

Pour se rendre compte de cette anomalie, il était nécessaire de recommencer ces expériences.

Expérience XLIII. — Lapin de 2,230 gr. Injection d'une solution de chlorure de potassium identique aux précédentes à la vitesse de 11 cc. par minute après addition de 25 cc. d'eau distillée. L'eau distillée déduite, il faut 167 cc. de la solution potassique pour amener la mort, soit 75 cc. par kilogr. d'animal. A 21 cc., 90 mouv. respiratoires; à 42 cc. 150 mouv. respiratoires; à 70 cc. respiration superficielle; à 73 cc. cris et convulsions. — Pas de myosis, pas d'exophtalmie ni d'émission d'urine.

Autopsie ; Les gros vaisseaux sont pleins de caillots. De la veine cave et de la veine jugulaire gauche on retire un caillot long de 5 à 6 centimètres. Toutes les cavités du cœur sont pleines de caillots adhérents, rouges à gauche et noirs à droite. Les poumons sont ratatinés, exsangues et blanchâtres.

Mort à 75 cc.

Expérience XLIV. — Lapin de 2,280 gr. Injection d'une solution de chlorure de potassium identique aux précédentes, à la vitesse de 11 cc. 5 par minute après addition de 25 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, il faut 205 cc. de la solution potassique pour déterminer la mort, soit 90 cc. par kilogr. d'animal. — A 22 cc., 80 mouv. respiratoires; à 76 cc. agitation; à 87 cc. cris et convulsions. — Pas de myosis, ni d'exophtalmie, ni d'émission d'urine.

Autopsie : Pas de caillots. Les poumons sont gorgés de sang. Le sang se coagule 20 minutes après sa sortie des vaisseaux.

Mort à 90 cc.

Ces deux expériences nous montrent encore que, dans des conditions aussi semblables que possible, il faut augmenter de 20 pour cent la quantité de chlorure de potassium pour déterminer la mort lorsque la coagulation du sang est retardée.

Pour avoir une série d'expériences aussi complète que possible, nous avons fait la contre-épreuve des expériences précédentes.

Des lapins, dont le sang avait été au préalable rendu incoagulable, ont reçu respectivement par kilogr. d'animal une injection de 66 cc. 5 et de 75 cc. de la solution de chlorure de potassium. Ces doses, qui s'étaient montrées mortelles dans les expériences XLI et XLIII, n'ont produit, dans les expériences qui suivent, aucun accident.

Expérience XLV — Lapin de 2,240 gr. Injection d'une solution de chlorure de potassium identique aux précédentes, à la vitesse de 11 cc. par minute, après addition de 25 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, 149 cc. de la solution ne déterminent pas la mort. A 15 cc. 78, mouv. respiratoires; à 68 cc., agitation et 120 mouv. respiratoires; à 66 cc. 5, calme. C'est à ce moment que l'animal est détaché.

Expérience XLVI. — Lapin de 2,210 gr. Une solution de chlorure de potassium identique aux précédentes est injectée à la vitesse de 11 cc. par minute après addition de 25 cc. d'extrait de sangsues. L'extrait de sangsues déduit, à 66 cc., agitation; à 75 cc., agitation nouvelle. C'est à ce moment que l'animal est détaché.

Ces deux animaux n'ont présenté soit avant, soit après l'expérience aucun symptôme grave. Après avoir été détachés de la planchette, ils marchaient sans difficulté. Le lendemain, ces lapins ont été pesés, mais aucun changement de poids appréciable n'a pu être noté.

Ce dernier groupe d'expériences nous permet de conclure que l'un des mécanismes qui rendent le chlorure de potassium toxique, indépendamment de son action sur le cœur, résulte de l'action coagulante qu'il exerce sur le sang.

D'ailleurs, MM. Feltz et Ritter avaient déjà remarqué que les sels de potasse altéraient rapidement la forme des globules rouges et avaient une certaine influence sur la coagulation du sang. Cette influence est fort analogue à celle que nous avons décrite dans l'expérience XLI.

Tableau résumant les 4 derniers groupes d'expériences.

NOMS	Numéros des expériences	Poids en kilogram. des malades	Quantité d'urines émises en 24 heures	Quantité d'urine injectée par le procédé habituel	Quantité injectée lorsque le sang est rendu incoagulable	Différence p. 0/0 rapportée à 100cc de liquide injecté dans le cas où il n'y a pas de ferment anti-coagulant.	Coefficient urotoxique apparent ou coefficient urocoagulant	Coefficient urotoxique vrai	Différence brute	Rapport des 2 coefficients urocoagulants et urotoxiques
J. G.	10 et 11	73	1700	95	115	21	0,247	0,202	0,045	0,82
id.	12 et 13	73	1350	89,5	115	28,5	0,206	0,160	0,046	0,77
Ph. D.	14 et 15	78	1375	94,8	108	13,9	0,186	0,163	0,023	0,87
J. B.	16 et 17	70	1500	110	125	13,6	0,195	0,171	0,024	0,87
Ch. M.	18 et 19	60	3300	164	205	25	0,335	0,268	0,067	0,80
Moyennes				110,6	133,6	20,8	0,234	0,193	0,041	0,82
A. G.	20 et 21	45	1150	130	228	75,4	0,196	0,112	0,084	0,57
X.	23 et 24	55	750	78	105	34,6	0,175	0,130	0,045	0,74
F. P.	26 et 27	51	1925	88	131	48,8	0,429	0,288	0,141	0,67
J. D.	28 et 29	42	1320	71	119	67,6	0,442	0,264	0,178	0,59
C. A.	30 et 31	60	1600	94	115	22,3	0,283	0,232	0,051	0,82
A. J.	32 et 34	60	1600	53	112	111,3	0,503	0,238	0,265	0,47
				85,7	135	57,5	0,338	0,211	0,127	0,62
H. L.	35 et 36	56	500	36,4	50	35,7	0,245	0,178	0,067	0,71
M. B.	37 et 38	54	1400	243	233	4,1	0,106	0,112	−0,006	1,06
M. L.	39 et 40	65	1750	207	212	1,4	0,130	0,127	0,003	0,98
				225	222	0	0,118	0,119	0,000	0
Potasse.				66,5 75	107,5 90					
				70,7	98,7	40				

RÉSUMÉ GÉNÉRAL ET CONCLUSIONS

1° L'urine humaine, introduite dans l'appareil circulatoire d'un lapin par la voie veineuse, provoque presque toujours, à une certaine dose, des coagulations du sang. Ces coagulations précèdent la mort et peuvent être regardées comme l'une des causes de la mort.

2° L'autopsie montre que l'animal en expérience succombe le plus souvent sous l'influence des causes mécaniques (thromboses et embolies) entravant la circulation du sang, quelque soin qu'on ait pris de filtrer soigneusement les urines. L'eau distillée produit aussi des désordres analogues.

3° L'action comparée de la même urine sur des lapins de même poids, placés dans des conditions d'expériences identiques et ne différant les uns des autres que par le fait de l'absence ou de la présence dans leur sang de ferment anti-coagulant, montre encore qu'avec l'urine de certaines personnes il faut injecter une dose d'urine souvent double pour amener la mort des lapins à *sang rendu incoagulable*.

Il est dès lors indispensable, dans toute étude de la toxicité des urines, de tenir compte de leurs propriétés coagulantes et de leurs propriétés toxiques, et de déterminer leur coefficient uro-coagulant comme on a déterminé leur coefficient uro-toxique.

4° Ces deux propriétés biologiques de l'urine, propriétés coagulantes et propriétés toxiques, sont indépendantes l'une de l'autre; car les coefficients uro-coagulants et les coefficients uro-toxiques peuvent être égaux (phlébites) comme ils peuvent différer beaucoup (cancers).

5° L'eau distillée, dans nos expériences, a tué les lapins à la dose moyenne de 139 cc. 4 par kilogramme d'animal.

6° L'eau distillée, additionnée d'extrait de têtes de sangsues et de chlorure de sodium à différents titres, présente son minimum de toxicité, 580 cc., lorsque la proportion de chlorure de sodium atteint 9 gr. 1 de chlorure pour 1000 de liquide, solution dont la concentration moléculaire se rapproche le plus de la concentration moléculaire du sérum.

7° Les urines physiologiques, injectées à des lapins à sang normal et à des lapins à sang incoagulable, ont tué, dans le premier cas, à la dose moyenne de 110 cc. 6, et dans le second, à la dose moyenne de 133 cc. 6.

Les coefficients uro-toxiques vrais de ces urines (0,193) sont les 82 centièmes des coefficients uro-coagulants (0,234).

8° Les urines des malades atteints de néoplasmes malins, étudiées de la même façon, ont tué, dans le premier cas, à la dose moyenne de 85 cc. 7, et dans le second, à la dose moyenne de 135 cc.

Les coefficients uro-toxiques vrais de ces urines (0,211), sont les 62 centièmes des coefficients uro-coagulants (0,338).

9° Chez les deux autres personnes atteintes de phlébites que nous avons pu examiner, la précaution que nous avions eue de rendre le sang des lapins incoagulable n'a pas changé les résultats.

On trouve, en effet, pour les coefficients uro-toxiques et pour les coefficients uro-coagulants, 0,119 et 0,118.

10° Le même procédé, appliqué à l'étude de la toxicité du chlorure de potassium, sel de potasse le plus abondant et le plus toxique de l'urine, nous a enfin montré que ce sel de potasse est réellement toxique, mais que le chiffre de cette toxicité doit être abaissé de 40 p. 100.

11° Nous pensons que l'énorme écart qui existe entre le

coefficient uro-coagulant et le coefficient uro-toxique (celui-ci est les 62 centièmes du premier), dans les cas de néoplasmes, comparé à l'écart qui existe entre ceux des urines normales (82 centièmes), pourrait être utilisé pour le diagnostic des cancers peu accessibles à nos moyens ordinaires d'exploration.

12° S'il est vrai que la toxicité du sérum est en raison inverse de celle de l'urine, ce que nous pouvons traduire en disant que les propriétés coagulantes du sérum sont d'autant plus accentuées que celles de l'urine le sont moins, on pourrait peut-être tenter de hâter la guérison des malades atteints de phlébites par l'injection ou l'ingestion du ferment contenu dans l'extrait de têtes de sangsues.

Vu : *Le Doyen*,
A. PITRES.

Vu bon a imprimer :
Le Président de la thèse,
Dr JOLYET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 19 mars 1896,
Le Recteur,
A. COUAT.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

400 av. J.-C. HIPPOCRATE. — Œuvres médicales d'Hippocrate; édition de Foès.

1584 HUNTER. — Œuvres traduites par Richelot, 1584. Paris, 1843.

1821 PRÉVOST et DUMAS. — Examen du sang et de ses actions dans les divers phénomènes de la vie, 1821.

1822 VAUQUELIN et SÉGALAS. — Journal de Magendie, 1822, t. II, p. 357.

— » » Académie des sciences, 1822.

1833 SARD. — *Medical gazette.*

— WILSON. — *London gazette,* cité par M. Picot.

1843 Claude BERNARD et BARESWILL. — Sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins, 1843.

1851 FRERICHS. — Die bright's nierenkrankheiten, pag. 106. Braunshwig, 1851.

1856 PANUM. — Bibliotek for Lœger, 1856.

— PICARD. — Thèse de Strasbourg, 1856.

1857 GALLOIS. — Essai physiologique sur les urées et les urates, 1857.

1858 HAMMOND. — *North american med. Rewigg.*, 1858.

1860 TREITZ. — *Prayer vierteljahrsschrift,* 1860.

1862 RICHARDSON. — *Clinical essays.* Asclepiad, 1862.

1867 CHALVET. — Altération des tumeurs. C. R. Société de biologie, 1867.

1868 SCHMIEDEBERG. — *Med. centralblatt,* 1868.

1870 FELTZ. — Traité des embolies capillaires, p. 23 et s., 2e édition. Paris, 1870.

— GIGOT-SUARD. — L'herpétisme, pathogénie, manifestations, traitement, 1870.

1872 GREHANT. — Excrétion de l'urée par les reins. *Revue scientifique,* 1872.

— MURON. — Thèse de Paris, 1872.

— SELMI. — C. R. Académie des sciences, 1872.

1874 PICOT. — Recherches expérimentales sur l'action de l'urée injectée dans les veines au point de vue de la pathogénie de l'urémie. Académie des sciences, 1874.

— ROSENSTEIN. — Traité des maladies des reins. Traduction française. Paris, 1874.

1876 PICOT. — Grands processus morbides.

1878 PICARD. — Sur les phénomènes que déterminent les injections d'urine sur les grenouilles. *Gazette des hôpitaux,* 1878, p. 620.

1880 FELTZ et RITTER. — De l'urémie expérimentale. *Revue médicale de l'Est,* 1880-1881.

— » » Expériences démontrant que l'urée pure ne détermine jamais d'accidents. C. R. de l'Institut, 15 avril 1880.

— POUCHET. — Contributions à la connaissance des matières extractives de l'urine. Thèse de Paris, 1880.

1882 BOUCHARD. — Alcaloïdes des urines dans les maladies infectieuses. *Progrès médical,* 1882, p. 613 et C. R. Société de biologie, 12 août 1882.

1883 DUPARD. — Principes toxiques de l'urine. Thèse de Lyon, 1883.

— SCHIFFER. — Ueber eine toxische Subtanz in Harm. *Deut. med. Woschensh.,* 1883.

1884 LÉPINE et GUÉRIN. — Sur la présence d'alcaloïdes toxiques

dans l'urine et dans certains liquides pathologiques. *Lyon médical*, 19 octobre 1884, *Revue de médecine*, 1884.

1885 Brieger. — Ueber Ptomaïnen. *Berlin Hirshwald*, 1885, traduction française, 1887.

— Haycraft. — *Birminghan medical review*, mai, 1885, p. 193-204.

— Lépine et Aubert. — Sur la toxicité respective des matières organiques et salines de l'urine. C. R. Académie des sciences, 1885, p. 90.

1886 Gautier (A.). — Communication à l'Académie des sciences, 1886.

— Moutier. — Cours abrégé de physique, 1886.

— Rusconi. — Toxicité de l'urine humaine.

1886-1887 Charrin et Roger. — Toxicité urinaire chez les divers animaux. C. R. de la Société de biologie.

1887 Bouchard. — Leçons sur les auto-intoxications, 1887.

— Charrin et Roger. — C. R. Société de biologie, 1887.

— Ehrmann. — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines pathologiques. Thèse de Nancy.

— Errera. — *Revue scientifique*, 3e série, p. 205.

— Favelier. — Thèse de Lyon. Essai sur la toxicité des urines chez les enfants.

— Feltz. — Essai expérimental sur le pouvoir toxique des urines pathologiques. C. R. Académie des sciences, Paris, 1887.

— Roger. — Action du foie sur les poisons. Thèse de Paris, 1887.

— Roger et Gaume. — Toxicité urinaire des pneumoniques. C. R. Société de biologie.

— » » Urologie de la crise pneumonique. *Revue de médecine*.

1888 Tessier et Roques. — Nouvelles recherches sur la toxicité des urines albumineuses. C. R. Académie des sciences, p. 272-275.

1889 — Deny et Chouppe. — Note sur le pouvoir toxique de l'urine dans l'épilepsie. C. R. Société de biologie. Paris 1889, p. 687-689.

— Hayem. — C. R. Académie des sciences, 25 février 1889, p. 415.

— Raphael et Dubois. — Société de biologie, 6 avril.

— Stadthagen. — Analyse dans Hayem, 1889, XXXIV, p. 150.

1890 Banal. — Thèse de Montpellier. Recherches biologiques sur l'excrétion urinaire aux différents âge de la vie.

— Boinet. — *Gazette hebdomadaire des sciences de Montpellier*, p. 49. Recherches expérimentales sur la toxicité des urines dans la pneumonie palustre, le mal de Bright, l'endocardite rhumatismale.

— Bonardi. — Richerche sulla toxicità delle orine in alcune malattie infettive. *Riv. clin.*, Milano, p. 389-407.

— Chevalier-Lavaure. — Des auto-intoxications dans les maladies mentales. Contribution à l'étude de la folie. Thèse de Bordeaux, 1890.

— Roques et Lemoine. — Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme. *Revue de médecine*, p. 926-935.

1890-1891. Mairet et Bosc. — Toxicité de l'urine normale, degré et caractères, causes. C. R. Société de Biologie, 1890, p. 699 et 1891, p. 29, 94 et *Archives de physiologie*, 1891, p. 273.

» Recherches expérimentales sur la toxicité des urines pathologiques, *Montpellier médical*, 1891, p. 346 350.

1891 Ducamp. — Recherches sur la toxicité urinaire chez les cardiaques. *Montpellier médical*, 1891, p. 293-305.

— Lipari. — Sulla toxicità dell' urina. Congrès de Milan, 1891.

— Mailliu. — Des injections intra-veineuses salines comme moyen de traitement de l'anémie aiguë. Thèse de Bordeaux, 1891.

1892 MAIRET et BOSC. — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines pathologiques. *Montpellier médical*, p. 346-350.

— » Recherches sur la toxicité des urines des aliénés. C. R. Société de biologie, 1891, p. 716-719.

— SEMMOLA. — Remarks on the toxicity of the urine considered as a guide to the diagnostic and treatment of disease. *British M. J.*, London, 1891, p. 640.

1891-1892 GRIFFITHS. — Ptomaïnes extraites des urines dans quelques urines infectieuses. C. R. Académie des sciences, 9 nov. 1891 et 1892, p. 667-669. *Proc. Roy. Soc.*, Edimbourg, 1893, p. 97-101.

1892 BOSC. — Formule urinaire complète de l'attaque d'hystérie. C. R. Société de biologie, 1892, p. 723-727.

— GORIA. — La tossicità delle urine prima e dopo il travaglio del parto. *Raccoglitore med.*, Forli, 1892, p. 429-441.

— LE NOIR. — *Gaz. des hôp.*, 1892, p. 1321. Revue générale de la toxicité de l'urine normale.

NANNOTI et BACCIOCHI. — Recherches sur les micro-organismes et la toxicité des urines chez les sujets atteints de processus suppuratifs. *Riforma medica*, 16 août 1892, p. 424-430.

— SURMONT. — Toxicité des urines dans les maladies du foie. *Arch. gén. de méd.*, 1892, p. 324 et C. R. Société de biologie, 16 janvier 1892.

— TARNIER et CHAMBRELENT. — Recherches sur l'auto-intoxication éclamptique. C. R. Société de biologie, 1892.

— VOISIN et PÉRON. — Recherches sur la toxicité urinaire chez les épileptiques. *Arch. de neurologie*, Paris, 1892, p. 178-202.

1893 AJELLO. — Il ricambio materiale e la tossicità dell' urina

nell' inanizione dell' uomo. *Riforma medica*, Napoli, 1893, p. 2, 512 et 545.

1893 Charrin. — Poisons de l'organisme. Poisons de l'urine. Encyclopédie des aides mémoires. Section du biologiste.

— Charrin et Le Noir. — Propriété vaso-dilatatrices des urines.

— Feré. — Note sur la toxicité des urines des épileptiques. C. R. Société de biologie. Paris, 1893, p. 743.

— Fisichella. — Sulla tossicità dell' urina lebbrosi. *Riforma medica*, Napoli, 1893, p. 3, 350 et 364.

— Godard et Slosse. — Toxicité urinaire des chiens éthyroïdés. *Journal de méd. clin. et pharm.* Bruxelles, p. 417 et 431.

— Guinard. — C. R. Société de biologie, p. 489-493.

— Janson. — Urinens toxicitet vid urami, tetani och tetanus traumaticus. Stockholm, p. 62-64.

— Massiou. — De la toxicité du sérum. Thèse de Bordeaux.

— Picchini et Canti. — Toxicité des urines dans quelques cas d'anémie. Morgagni, août 1893.

— Régis et Chevalier-Lavaure. — Des auto-intoxications dans les maladies mentales. Congrès des médecins aliénistes. Session de La Rochelle, 1893.

Roger. — Note sur le pouvoir thermogène des urines. C. R. Société de biologie, p. 633.

— Voisin. — Congrès des aliénistes de La Rochelle, 1893. *Archives de neurologie*, 1893.

1894 Auché et Jonchères. — Toxicité urinaire dans la variole. C. R. Soc. de biologie, p. 862.

— Bar et Renon. — De la toxicité du sang et de l'urine chez une femme atteinte de troubles gravido-cardiaques. C. R. Soc. de biologie, 1894, p. 598.

— Contejean. — C. R. Soc. de biologie, 1894, p. 832.

— Daremberg et Strauss. — Note à la Société de biologie, 1894, p. 229.

1894 GAUDIER et HILT. — Recherches sur la toxicité urinaire des cancéreux. Soc. de biologie, 1894, p. 822.

— HAYEM. — Action coagulatrice des injections de sérum. Soc. de biologie, 1894, p. 227.

— LAULANIÉ. — Toxicité des urines après la thyroïdectomie double chez le chien. C. R. Soc. de biol., 1894.

— MAIRET et BOSC. — C. R. Soc. de biol., 1894. Comptes rendus sur la toxicité du sang de l'homme sain, p. 543, 568, 586, 654.

— MARETTE. — Thèse de Paris. Recherches sur les variations physiologiques de la toxicité urinaire.

— MARETTE et LAPICQUE. — C. R. Société de biologie, p. 593.

— MARIOT. — Contribution à l'étude du formol comme antiseptique. Thèse de Bordeaux, 1894.

— ROGER. — C. R. Soc. de biol., 1894, p. 500.

1895 DAREMBERG. — *Archives de médecine expérimentale,* novembre 1895.

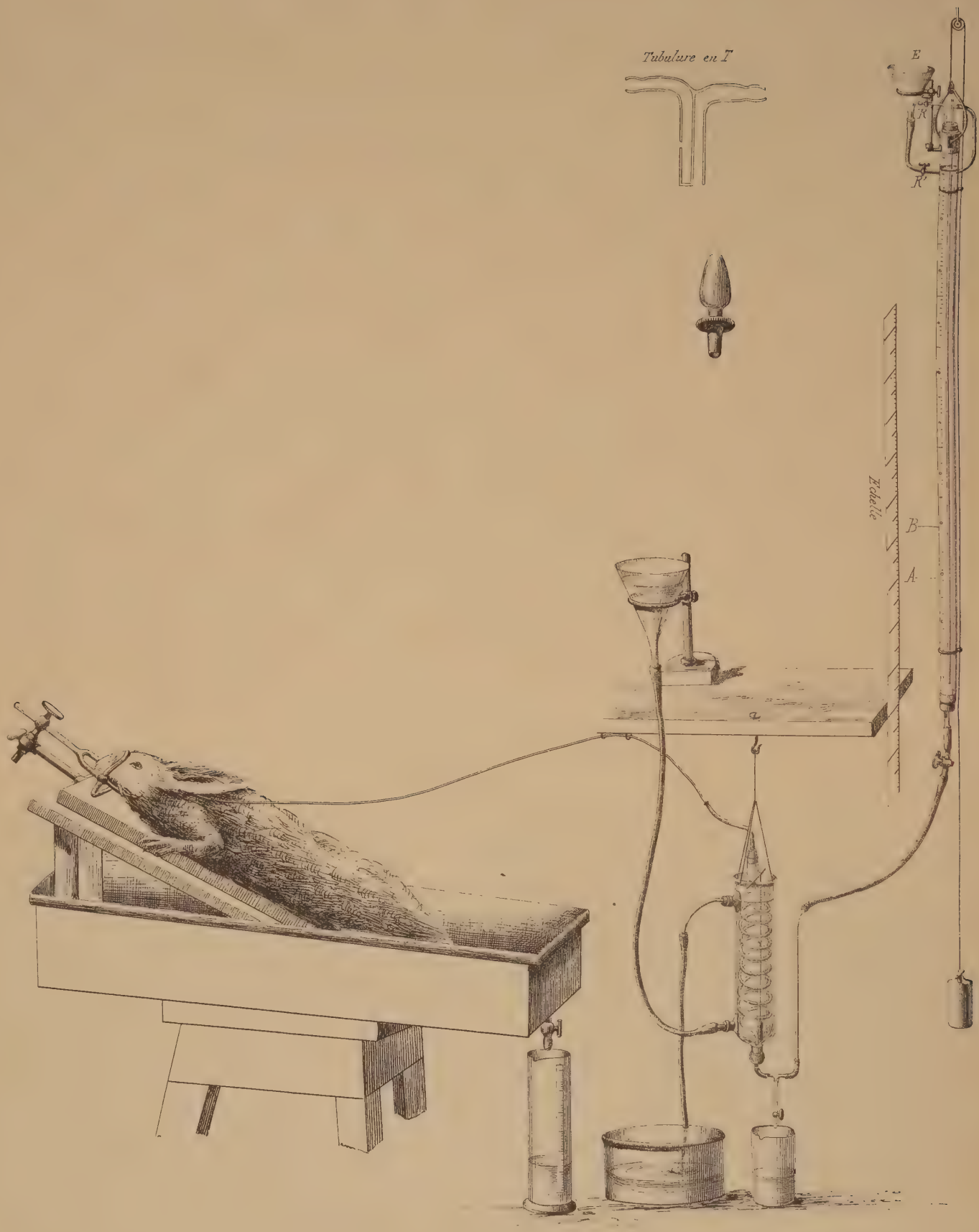
— JOFFROY et SERVAUX. — Toxicité des alcools. *Arch. de méd. expérimentale et d'anatomie pathologique,* t. VII, 1895.

— RICHET. — Effets toxiques des injections intra-veineuses faites avec la pulpe de tumeurs épithéliales ulcérées. C. R. Soc. de biol., 7 juin et 2 août 1895.

— WINTER. — *Semaine médicale,* 1895, p. 498.

1896 JOFFROY et SERVAUX. — Considérations générales sur la recherche de la toxicité ; toxicité expérimentale et toxicité vraie. *Arch. de méd. expériment. et d'anat. pathologique,* n° 1, p. 1.

19,909. — Bordeaux, Y. Cadoret, impr., rue Montméjan, 17.


Tubulure en T
E
R
R'
Echelle
B
A